

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Normas de Orientação Clínica dos Pacientes
Hipocoagulados em Medicina Dentária**

Carlota Inês Duarte de Mendonça

Dissertação orientada pelo

Professor Doutor António Mata

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2018

Agradecimentos

“Não sou da altura que me vêem, mas sim da altura que os meus olhos podem ver.”

Fernando Pessoa

A concretização desta dissertação não seria possível sem o apoio incansável do meu orientador Professor Doutor António Mata, o qual se tornou mais afincadamente num dos meus exemplos de vida. Que me motiva a trabalhar arduamente todos os dias com vista ao alcance dos meus objetivos e que me auxilia a limar arestas para me tornar aquilo que sou hoje e que ambiciono ser no futuro. Um grande obrigada!

Ao Professor Doutor Duarte Marques, que com a sua personalidade irónica e irreverente, me acolheu no grupo de investigação a que hoje chamo família. Pelo seu contributo no meu crescimento intelectual e por, a cada dia que passa, me desafiar na superação de mim própria e incutir-me o espírito de competição saudável de querer sempre mais e melhor.

Ao GIBBO, não só por se ter tornado a minha segunda casa, mas também por ser uma família que me aceita como sou, um pouco aluada e despistada. Que me faz sentir especial, integrada e útil na plenitude de todos os projetos que desenvolvemos. Um agradecimento especial à Beatriz Ferreira e à Susana Dias pelo contributo físico e psicológico em determinadas partes do processo. À Dra. Mariana Cruz, por ser a minha irmã mais velha!

À TADeL por ser o meu escape nos momentos de *stress* e encher a minha vida de música, diversão e amizade.

À minha família, porque sem eles nada disto seria possível. Por me motivarem e ajudarem em todos os momentos e estarem lá sempre para mim! Um beijinho especial para a minha irmã e melhor amiga, que é o meu braço direito na vida e a minha maior crítica.

Índice

Resumo.....	vii
Abstract	viii
Lista de Abreviaturas.....	x
Nota Explicativa.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos:	1
1.2. Antiagregantes Plaquetários.....	1
1.2.1. Indicações	1
1.2.2. Antiagregantes Clássicos vs. Atuais	1
1.2.3. Terapia simples vs. dupla	2
1.3. Anticoagulantes.....	2
1.3.1. Indicações	2
1.3.2. Antagonistas da Vitamina K (VKAs) - Cumarínicos	2
1.3.3. Antagonistas Orais de Ação Direta (DOACs)	3
1.4. Antagonistas de vitamina K vs. Antagonistas Orais de Ação Direta	4
1.5. Avaliação Global do Risco	4
1.5.1. Risco individual de Fenómenos Tromboembólicos	4
1.5.2. Risco individual de Hemorragia	5
1.6. Testes de Monitorização Laboratorial.....	5
1.7. Antídotos.....	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
2.1. Perguntas PICO	7
2.2. Pesquisa Bibliográfica	7
2.3. Critérios de Inclusão	8
2.4. Seleção e Avaliação de Evidência	9
2.5. Graduação da Evidência e Classe de Recomendação.....	10
3. RESULTADOS	10

Pergunta 1	10
Pergunta 2	12
Pergunta 3	16
Pergunta 4	19
Pergunta 5	21
Pergunta 6	24
Pergunta 7	26
4. CONCLUSÃO.....	28
4.1. Atualização	28
<i>Referências Bibliográficas</i>	<i>29</i>
<i>Apêndice I</i>	<i>38</i>
<i>Apêndice II.....</i>	<i>60</i>
<i>Apêndice III</i>	<i>68</i>
<i>Apêndice IV.....</i>	<i>70</i>
<i>Anexo 1</i>	<i>142</i>
<i>Anexo 2</i>	<i>151</i>
<i>Anexo 3</i>	<i>154</i>

Resumo

A prevalência de pacientes em regime de hipocoagulação recorrendo à consulta de Medicina Dentária é cada vez mais frequente.

Objetivos: Desenvolver Normas de Orientação Clínica Nacionais para pacientes em regime de hipocoagulação, com indicação para intervenções cirúrgicas na cavidade oral. Classificar pacientes de risco em Medicina Dentária. Avaliar os riscos que os procedimentos cirúrgicos em Medicina Dentária constituem para pacientes hipocoagulados. Especificar medidas pré, peri e pós-operatórias que minimizem o risco. Criar recomendações baseadas na evidência que permitam uma melhor prática clínica e medidas de atuação padronizadas.

Materiais e Métodos: Pesquisa de literatura (PubMed e Cochrane Library), avaliação da qualidade da evidência (sistemas Robis e Agree II), elaboração de recomendações com aplicabilidade clínica com adequado nível de evidência e classe de recomendação.

Resultados e Recomendações: A base para a formulação das recomendações incluiu 52 artigos. Para qualquer tipo de tratamento cirúrgico, a Terapia Antiagregante e Anticoagulante (varfarina/DOAC) deve ser mantida (*Nível Ib, Classe I*). Pacientes com valores de $INR \geq 5$ devem ser referenciados para o Médico Assistente (*Nível Ib, Classe I*). As medidas pré e peri-operatórias devem ser baseadas no risco de fenómenos tromboembólicos e hemorragia individuais (*Nível Ib, Classe I*). Os procedimentos devem ser realizados segundo uma técnica atraumática, num campo operatório delimitado, recurso a sutura e agentes hemostáticos locais para controlo de hemorragia (*Nível Ib, Classe I*). As instruções pós-operatórias devem ser fornecidas por escrito (*Nível Ib, Classe I*). Para controlo da dor pós-operatória, o paracetamol é a escolha mais segura. Evitar a prescrição de anti-inflamatórios não esteróides (*Nível Ib, Classe I*). Especial precaução em pacientes com Doenças Hepáticas, Renais ou que envolvam a medula óssea, uma vez que apresentam maior risco de fenómenos hemorrágicos (*Nível Ib, Classe I*).

Palavras-chave: *antiagregantes plaquetários; anticoagulantes; tratamento dentário; cirurgia; risco.*

Abstract

The prevalence of hypocoagulated patients in dental practice is increasingly frequent.

Objectives: To develop a national guideline for hypocoagulated patients, with indication for surgical interventions in the oral cavity and classify risky patients in Dental Medicine. To evaluate the risks that the surgical procedures in Dental Medicine constitute for hypocoagulated patients and specify pre-, peri and post-operative risk minimizing measures. Create evidence-based recommendations that enable better clinical practice and standardized action measures.

Materials and Methods: Systematic research (PubMed and Cochrane Library), quality assessment of evidence (Robis and Agree II systems), elaboration of recommendations with clinical applicability with due level of evidence and class of recommendation were performed.

Results and Recommendations: The basis for formulating recommendations included 52 articles. For any type of surgical treatment, Antiplatelet and Anticoagulant Therapy (warfarin / DOAC) should be maintained (Level Ib, Class I). Patients with $INR \geq 5$ should be referred to the Assistant Physician (Level Ib, Class I). Pre and perioperative measures should be based on the risk of individual thromboembolic phenomena and bleeding (Level Ib, Class I). The procedures should be performed according to an atraumatic technique, in a limited operative field, using suture and local hemostatic agents for hemorrhage control (Level Ib, Class I). Postoperative instructions must be provided in written support (Level Ib, Class I). For postoperative pain control, paracetamol is the safest choice. Avoid the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Level Ib, Class I). Special caution in patients with hepatic, renal or bone marrow disease, since they are at higher risk of hemorrhagic phenomena (Level Ib, Class I).

Key-words: antiplatelet agents; anticoagulants; dental treatment; surgical; risk.

Lista de Abreviaturas

AAS = Ácido Acetilsalicílico (Aspirina)

AB = Antibióticos

ADP = Adenosina difosfato

AF = Anti-fúngicos

AGP = Antiagregantes Plaquetários

AINEs = Anti-inflamatórios Não Esteróides

aPCC = Complexo de Pró-Trombina Ativada

aPTT = Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada

AT = Anti-trombina

AVC = Acidente Vascular Cerebral

BIOMARKER-BASED ABC = Idade, Biomarcadores, História Clínica

CHA2DS2-VASC = Doença Cardíaca Congestiva, Hipertensão Arterial, Idade ≥ 75 anos, Diabetes, Acidente Vascular Cerebral, Doença Vascular, Idade 65-74 anos, Género

COX = Ciclooxygenase

CTPT = Ciclopentiltriazolopirimidinas

DCR = Doença Crónica Renal

DGS = Direção Geral de Saúde

DOAC = Antagonista Oral de Ação Direta

EM = Enfarte do Miocárdio

EP = Embolismo Pulmonar

ES = Embolismo Sistémico

FA = Fibrilhação Auricular

FFP = Plasma Fresco Congelado

FII = Fator Dois

FTE = Fenómenos Tromboembólicos

FVII = Fator Sete

FX = Fator Dez

FXa = Fator Dez Ativado

FXIIa = Fator Doze Ativado

GI = Gastrointestinal

GP = Glicoproteína

HAS-BLED = Hipertensão Arterial, Função Renal/Hepática Anormal, Acidente Vascular Cerebral, História/Predisposição para hemorragia, International Normalized Ratio, Idade > 65 anos, Toma concomitante de Álcool/Drogas)

HBPM = Heparina de Baixo Peso Molecular

HC = História Clínica

HNF = Heparina Não Fracionada

IC = Intervalo de Confiança

INR = International Normalized Ratio

IR = Insuficiência Renal

MD = Médico Dentista

NOC = Norma de Orientação Clínica

OMD = Ordem dos Médicos Dentistas

ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation

PAR-1 = Recetor Seletivo da Trombina

PT = Pró-Trombina

RCT = Ensaio Clínico Aleatorizado

rFVIIa = Fator Sete Recombinante

RR = Risco Relativo

RS = Revisão Sistemática

SDcep = Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme

TAC = Terapia Anticoagulante

TAG = Terapia Antiagregante

TDT = Tempo na Dose Terapêutica

TE = Tromboembólico

TEV = Tromboembolismo Venoso

TH = Tempo de Hemorragia

Tsv = Tempo de Semi-Vida

TT = Tempo de Trombina

TVP = Trombose Venosa Profunda

TxA2 = Tromboxano A2

VKA = Antagonista da Vitamina K

Nota Explicativa

Esta dissertação é uma súmula de uma Norma de Orientação Clínica em desenvolvimento no Centro de Estudos de Medicina Dentária Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Inclui-se a metodologia de desenvolvimento da NOC, a formulação de perguntas PICO, a pesquisa sistemática de literatura e a formulação de recomendações baseadas na evidência científica (Apêndice IV para consulta do documento original).

A elevada densidade teórica deve-se à restrição do número de páginas da dissertação, que obrigou à formatação rudimentar e transferência de esquemas e tabelas para apêndices/anexos.

Relevo Científico:

Com o aumento da esperança média de vida é expectável que a prevalência de pacientes em regime terapêutico de hipocoagulação recorrendo à consulta de Medicina Dentária seja cada vez mais frequente. A necessidade desta NOC resulta da inexistência de Normas de Orientação Clínica (NOCs), a nível nacional, baseadas na evidência, relativas a esta problemática. A terapia antitrombótica abrange dois tipos major de fármacos, os antiagregantes plaquetários e os anticoagulantes (Napeñas, Oost et al. 2013).

Tópico/Doença:

Pacientes em regime de Terapia Antiagregante (TAG) e/ou Anticoagulante (TAC) (hipocoagulados) na consulta de Medicina Dentária.

Categoria:

Trata-se de uma NOC de patient management.

Adaptação:

Surge de uma NOC pré-existente publicada pela Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDcep), transportada e adaptada para NOC Nacional.

População-Alvo:

Pacientes em regime de TAG e/ou TAC, com indicação para intervenções cirúrgicas na cavidade oral.

Utilizadores potenciais desta NOC:

Profissionais de Saúde e Saúde Oral, nomeadamente Médicos Dentistas (MD) e Higienistas Orais;

Decisores Científicos e Logísticos, entre os quais Ordem dos Médicos Dentistas (OMD) e Direção Geral de Saúde (DGS);

Pacientes.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Objetivos:

- Classificar pacientes de risco com interesse em Medicina Dentária;
- Avaliar os riscos que os procedimentos cirúrgicos em Medicina Dentária constituem para pacientes hipocoagulados;
- Especificar as medidas pré, peri e pós-operatórias em Medicina Dentária que minimizem o risco em pacientes hipocoagulados.

1.2. Antiagregantes Plaquetários

1.2.1. Indicações

Os antiagregantes plaquetários (AGP) são um grupo de fármacos usados na prevenção secundária de Doenças Cardíacas e Cerebrovasculares, sobretudo trombose arterial e venosa em pacientes com Doença Isquémica Cardíaca, próteses valvulares e risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Napeñas, Oost et al. 2013).

1.2.2. Antiagregantes Clássicos vs. Atuais (Tabela 1, Anexo 1)

Os AGP podem ser divididos em 3 grupos consoante o seu mecanismo de ação (Figura 1, Anexo 1).

A aspirina (AAS) continua a ser considerada como o *gold standard* da TAG (Aframian, Lalla et al. 2007, Napeñas, Oost et al. 2013, Gurbel, Myat et al. 2016, Nathwani and Martin 2016). É utilizada em monoterapia na prevenção primária e secundária (Schrör 2016) de fenómenos cardiovasculares em pacientes de alto risco (≥ 2 eventos *major*, morte, AVC ou enfarte do miocárdio (EM)) (Gurbel, Myat et al. 2016) e doença vascular periférica (Nathwani and Martin 2016). Pode ser administrada em terapia de baixa (75-100mg/dia) ou alta (300-325mg/dia) dosagem, sendo que a última está associada a maior probabilidade de hemorragia gastrointestinal (GI) (0,38% vs. 0,24%, $p=0,005$) (Nathwani and Martin 2016).

O clopidogrel é usado em pacientes de alto risco após EM, AVC ou doença vascular isquémica (Nathwani and Martin 2016).

Relativamente aos AGP atuais, ressaltam o prasugrel (tienopiridina de 3ª geração) e o ticagrelor (ciclopentiltriazolopirimidinas (CTPT)) (SDcep 2015, Gurbel, Myat et al.

2016). Apesar ambos apresentarem vantagens face ao clopidogrel, a taxa de insucesso no tratamento ronda os 10%. O vorapaxar surge na tentativa de contrariar essa percentagem (Gurbel, Myat et al. 2016).

1.2.3. Terapia simples vs. dupla

Os regimes terapêuticos na TAG podem ser simples ou duplos. A terapia simples preconiza a utilização da AAS após EM e clopidogrel após AVC, ataque isquémico transitório, doença arterial periférica e doença multivascular (Nathwani and Martin 2016).

A terapia dupla está indicada em pacientes com Síndrome Coronário Agudo e Intervenção percutânea coronária. O regime consiste em 100mg de aspirina acoplado a 75mg de clopidogrel, sendo o último progressivamente substituído pelos atuais antiagregantes, prasugrel e ticagrelor. Estes pacientes têm o risco de hemorragia aumentado (Nathwani and Martin 2016). Consultar Terapêutica na Tabela 2, Anexo 1.

1.3. Anticoagulantes

1.3.1. Indicações

Os anticoagulantes são prescritos para a prevenção do Tromboembolismo Venoso (TEV) (Baumann, Huseynov et al. 2015), embolismo em Doenças Cardíacas Reumáticas e Fibrilhação Auricular (FA) (Kirchhof, Benussi et al. 2016), tratamento e profilaxia de Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolismo Pulmonar (EP), profilaxia de AVC, Doenças Cardíacas Valvulares, Próteses Valvulares Mecânicas e Síndromes Coronários Agudos (Marcy, Truong et al. 2015, Metzger and Nagaraj 2015, Nathwani and Wanis 2017). São divididos em dois grupos *major*: Antagonistas da Vitamina K (VKAs) e Antagonistas Orais de Ação Direta (DOACs) (Figura 2, Anexo 1).

1.3.2. Antagonistas da Vitamina K (VKAs) - Cumarínicos

A Varfarina representa o *gold standard* (Baumann, Huseynov et al. 2015) da TAC, com prescrição que dista desde 1954/1955 (Dong and Dong 2015, Marcy, Truong et al. 2015, Metzger and Nagaraj 2015, Nathwani and Wanis 2017).

A Heparina Não Fracionada (HNF) e a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) são anticoagulantes parentéricos (Firriolo and Hupp 2012, Antoniou 2015) mais direcionados para pacientes hospitalizados (Aframian, Lalla et al. 2007). O seu uso

encontra-se limitado por exigir injeções subcutâneas diárias. O fondaparinux também se enquadra nesta classe de fármacos (Antoniou 2015).

Os VKAs para serem efetivos têm que inibir a carboxilação em pelo menos 40% e os fatores de coagulação em 50% (Isola, Matarese et al. 2015). As limitações dos VKAs prendem-se pelo estreito intervalo terapêutico, monitorização intensiva, ajustes meticulosos das doses, extensas interações medicamentosas e alimentares e início de ação e neutralização de efeito terapêutico lentos (Hawkins 2004, Antoniou 2015, Bentz 2015, Devabhakthuni, Yoon et al. 2015, Dong and Dong 2015, Marcy, Truong et al. 2015, Metzger and Nagaraj 2015, Kirchhof, Benussi et al. 2016, Barón-Esquivias and Sanmartín 2017).

1.3.3. Antagonistas Orais de Ação Direta (DOACs) (Tabela 3, Anexo 1)

Na tentativa de colmatar as limitações dos VKAs surge uma nova geração de anticoagulantes, os DOACs (Barnes, Ageno et al. 2015, Baumann, Huseynov et al. 2015, Nathwani and Wanis 2017), com enfoque no tratamento da FA não valvular (Devabhakthuni, Yoon et al. 2015, Nathwani and Wanis 2017), prevenção de AVC e embolismo sistémico (ES) (Marcy, Truong et al. 2015, Nathwani and Wanis 2017) e TVP (Dong and Dong 2015).

Neste grupo de fármacos apresentam-se os inibidores diretos do Fator X (FX) (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) e o inibidor direto do Fator II (FII) (Dabigatran) (Bentz 2015, Nathwani and Wanis 2017). Os DOACs apresentam farmacocinética e biodisponibilidade consistentes e previsíveis (permitem doses fixas, dispensando monitorização rotineira), interações medicamentosas e alimentares mínimas (exceto para o Rivaroxaban), inibição direta de proteínas cruciais na cascata de coagulação, rápido início de ação, faixa terapêutica alargada e eficácia e segurança equiparáveis ou superiores à varfarina (Hawkins 2004, Firriolo and Hupp 2012, Pathak, Pandit et al. 2014, Baumann, Huseynov et al. 2015, Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015, Dong and Dong 2015, Ferreira and Mircob 2015, Kirchhof, Benussi et al. 2016, Barón-Esquivias and Sanmartín 2017, Nathwani and Wanis 2017).

1.4. Antagonistas de vitamina K vs. Antagonistas Orais de Ação

Direta

Em análises comparativas diretas entre VKAs e DOACs, ressalta um padrão de segurança e efetividade que permite a escolha dos DOACs em detrimento dos VKAs convencionais (Tabela 4, Anexo 1).

Estas investigações apontam para a redução de incidência de AVC e ES em 19% (Risco Relativo (RR)=0,81; 95% Intervalo de confiança (IC): 0,73-0,91 | $p<0,0001$), com maior prevenção no AVC hemorrágico (RR=0,49; 95% IC:0,38-0,64 | $p<0,0001$). Mortalidade reduz em 10% (RR=0,90; 95% IC:0,85-0,95 | $p<0,0003$). Redução em 50% do parâmetro hemorragia intracraniana (RR=0,48; 95% IC:0,39-0,59 | $p<0,0001$). Não obstante, verifica-se um aumento na variável hemorragia GI (RR=1,25; 95% IC:1,01-1,55 | $p<0,04$) (Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015, Dong and Dong 2015, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Considerando os domínios hemorragia *major* e mortalidade cardiovascular, ambos reduzem a incidência com DOACs (RR=0,79; 95% IC:0,67-0,93 | $p<0,004$) e (RR=0,88; 95% IC:0,83-0,94 | $p<0,0002$), respetivamente (Dong and Dong 2015).

1.5. Avaliação Global do Risco

Anualmente, 10-15% dos indivíduos em terapia com DOACs necessitam de cirurgia (Albaladejo, Bonhomme et al. 2016). Considerando procedimentos invasivos, deve-se respeitar a seguinte *checklist* (SDcep 2015, Dubois, Dincq et al. 2017): 1) Risco individual de FTE; 2) Risco individual de Hemorragia; 3) Risco do procedimento a realizar (Tabela 5, Anexo 1).

1.5.1. Risco individual de Fenómenos Tromboembólicos

O risco individual de FTE é determinado através do *score* CHA₂DS₂-VASc, usado no estabelecimento da TAC ou Risco de FTE associados a FA não valvular sem TAC (Dalal, Bhave et al. 2015, Moss and Cifu 2015, Dubois, Dincq et al. 2017), ou através dos valores instáveis do *International Normalized Ratio* (INR)/Tempo Reduzido na Faixa Terapêutica em pacientes a tomar VKAs (Kirchhof, Benussi et al. 2016).

Relativamente ao *score* CHA₂DS₂-VASc, preconiza-se o seguinte: Valor equivalente a zero - sem indicação para TAG/TAC; Valor um - considerar TAC; Valor equivalente ou superior a dois - TAC indicada (Baumann, Huseynov et al. 2015, Dalal, Bhave et al. 2015, Rong, Jia et al. 2015, Kirchhof, Benussi et al. 2016, Barón-Esquivias and Sanmartín 2017). (Tabela 6, Anexo 1)

1.5.2. Risco individual de Hemorragia

O risco de ocorrência de complicações hemorrágicas (hemorragia excessiva/prolongada ou hemorragia não controlada por agentes hemostáticos *minor*) ronda os 4%. É crucial a diferenciação entre alto risco de hemorragia individual e alto risco de hemorragia decorrente do procedimento a realizar, visto que podem ser diferentes para a mesma pessoa (SDcep 2015). É medido através de *scores*, nomeadamente HAS-BLED, ORBIT, BIOMARKER-BASED ABC (Dalal, Bhave et al. 2015, Kirchhof, Benussi et al. 2016, Dubois, Dincq et al. 2017). O último é o mais eficaz na determinação do risco de hemorragia individual, contudo é de difícil aplicabilidade no quotidiano (Dubois, Dincq et al. 2017).

Uma vez identificados os pacientes de alto risco cabe aos profissionais de saúde identificar os fatores de risco modificáveis e trabalhar no sentido de os alterar (Dubois, Dincq et al. 2017) (Tabela 7, Anexo 1).

1.6. Testes de Monitorização Laboratorial

O objetivo da monitorização laboratorial da TAC é determinar a dose de fármaco ideal que garanta o efeito antitrombótico ótimo, e minimize o risco de hemorragia (Eikelboom, Quinlan et al. 2017). O intuito desta análise passa por eliminar concentrações de DOACs clinicamente relevantes antes de procedimentos com alto risco de hemorragia e eliminação de concentrações plasmáticas de DOACs supra-terapêuticas prévias a procedimentos de urgência (Dubois, Dincq et al. 2017).

O efeito anticoagulante da varfarina é monitorizado pelos valores de INR. A faixa terapêutica de valores de INR (1 para pacientes que não tomam varfarina) para a maioria das condições varia entre 2,0-3,0, sendo que valores inferiores a 2,0 aumentam substancialmente o risco de trombose, por oposição a valores superiores a 3,0, que aumentam o risco de hemorragia *major* (Hawkins 2004, Aframian, Lalla et al. 2007, Perry, Noakes et al. 2007, SDcep 2015).

Para medição qualitativa do efeito anticoagulante do Dabigatran usa-se o tempo de tromboplastina parcialmente ativada (aPTT) ou o TT (tempo de trombina) (Baglin, Keeling et al. 2012, Samuelson, Cuker et al. 2016, Dubois, Dincq et al. 2017, Eikelboom, Quinlan et al. 2017, Nathwani and Wanis 2017). Ambos os tempos se encontram prolongados na presença do fármaco (Isola, Matarese et al. 2015).

No que concerne à avaliação qualitativa do efeito anticoagulante dos inibidores diretos do fator de ativação (FXa), recorre-se ao tempo de pró-trombina (PT), também com prolongamento do tempo na presença do fármaco (Baglin, Keeling et al. 2012, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, Isola, Matarese et al. 2015, Dubois, Dincq et al. 2017, Eikelboom, Quinlan et al. 2017).

1.7. Antídotos

Estão em investigação substâncias capazes de reverter a ação farmacológica anticoagulante. No caso dos VKAs, esse efeito obtém-se pela administração de vitamina K (Bosch and Eikelboom 2015, Metzger and Nagaraj 2015). Outras possibilidades assentam na subministração de combinações de complexo de pró-trombina ativada (aPCC), glóbulos vermelhos acondicionados, fator VII (FVII) recombinante (rFVIIa) e plasma fresco congelado (FFP) (Bentz 2015, Bosch and Eikelboom 2015, Dong and Dong 2015).

Com enfoque nos DOACs, o Idarucizumab para reversão do Dabigatran e o Andexanet alfa para reversão dos fármacos inibidores diretos do FXa representam as duas formulações *major* de antídotos.

Para além dos antídotos já falados, existe uma formulação universal, o Cirapatang (Aripazina, PER977). Antagoniza o efeito anticoagulante, com exceção dos VKAs (Bosch and Eikelboom 2015, Greinacher, Thiele et al. 2015, Touma, Fillion et al. 2015, Levy, Ageno et al. 2016, Dubois, Dincq et al. 2017).

Em súmula: Da mesma forma que a população em TAG/TAC aumenta, também o número de pacientes a necessitarem de procedimentos dentários invasivos é crescente. Neste contexto, torna-se necessário que os profissionais de saúde tenham conhecimento dos fármacos, mecanismos de ação, e métodos de atuação perante os mesmos, tendo em conta o risco inerente de hemorragia peri e pós-operatória e da ocorrência de FTE, subsequentes à manutenção ou interrupção da terapia, respetivamente. A disseminação dos DOACs tornou-os rapidamente a terapia de eleição, segura e eficaz, na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas (TE). As dúvidas relativas à gestão de pacientes a tomar varfarina são escassas e a evidência clara. Contudo, o surgimento dos DOACs introduziu uma nova controvérsia, sendo ainda difícil sustentar a prática clínica na melhor evidência científica. Os profissionais de saúde deparam-se com a tríade: manter a terapia,

interromper a terapia ou alterar/Terapia de Ponte. A decisão pode não ser linear, e uma falha na monitorização destes pacientes pode culminar, ainda que raro, em hemorragia *major*. É necessário criar recomendações baseadas na evidência que permitam, não só uma melhor prática clínica, como também a padronização de medidas de atuação neste tipo de pacientes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Perguntas PICO

A presente NOC pretende responder às seguintes questões no contexto da Medicina Dentária:

- 1) Em pacientes adultos com indicação para cirurgia oral, a interrupção da TAG quando comparada com a sua manutenção origina alterações na incidência de FTE?
- 2) Em pacientes adultos com indicação para cirurgia oral, a interrupção da TAC quando comparada com a sua manutenção origina alterações na incidência de FTE?
- 3) Em pacientes adultos a fazer TAG/TAC existem medidas pré-operatórias de relevo que modifiquem a incidência de FTE?
- 4) Em pacientes adultos a fazer TAG/TAC existem medidas peri-operatórias de relevo que modifiquem a incidência de FTE?
- 5) Em pacientes adultos a fazer TAG/TAC existem medidas pós-operatórias de relevo que modifiquem a incidência de FTE?
- 6) Em pacientes adultos existem interações medicamentosas de relevo associadas à TAG e TAC que possam modificar a incidência de fenómenos adversos de todos os tipos?
- 7) Em pacientes adultos existem patologias que associadas à TAG e TAC possam modificar a incidência de fenómenos adversos de todos os tipos?

2.2. Pesquisa Bibliográfica

Esta NOC é uma atualização da “*Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs – Dental Clinical Guidance*” elaborada pela SDcep, em Outubro de 2014, com pesquisa sem restrições de data.

Neste contexto foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, no período de Setembro de 2017 a Janeiro de 2018, com 3

combinações de palavras-chave: “*anticoagulant AND (dental treatment)*”, “*anticoagulant AND surgical*”, e “*anticoagulant AND risk*” (Tabela 1, Anexo 2). Aos resultados desta pesquisa foram adicionados filtros de pesquisa para identificação de Revisões Sistemáticas (RS) e NOCs, como data compreendida entre 2014-2018, pois os artigos com data anterior foram selecionados por replicação da pesquisa realizada pela SDcep (*Guidance Development Methodology*, disponível online, http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/11/SDCEP_Anticoagulants-Guidance-Methods.pdf). Paralelamente, foram selecionadas revisões com base na lista de referências dos artigos selecionados que suportam a evidência da introdução, assim como resultados da pesquisa primária sem aplicação de quaisquer filtros.

2.3. Critérios de Inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão (Tabela 1, Apêndice I):

Tipos de Estudo: Revisões Sistemáticas e NOCs.

Pacientes (P): Pacientes adultos/idosos em regime com TAC independentemente da indicação.

Intervenção (I): Procedimentos dentários; Procedimentos invasivos; Procedimentos dentários invasivos; Procedimentos dentários cirúrgicos; Procedimento Eletivo; Cirurgia eletiva; Cirurgia oral; Cirurgia oral *minor*; Exodontia(s); Manipulação de Tecidos Orais; Administração de antídotos; Administração de Vitamina K; Administração de Idarucizumab; Terapia de substituição Renal; Testes Laboratoriais de monitorização; Aplicação de medidas hemostáticas.

Comparação (C): Pacientes saudáveis vs. Pacientes em TAG; Pacientes saudáveis vs. Pacientes em TAC; TAG vs. TAC; Interrupção da TAG vs. Manutenção; TAG simples vs. TAG dupla; Pacientes saudáveis vs. TAG simples; Pacientes saudáveis vs. TAG dupla; Aspirina vs. Clopidogrel; Aspirina vs. Prasugrel; Aspirina vs. Ticagrelor; Clopidogrel vs. Prasugrel; Clopidogrel vs. Ticagrelor; Interrupção da TAC vs. Manutenção; Interrupção da TAC vs. Terapia de Ponte; Interrupção da TAC vs. Alteração da dosagem; Interrupção da varfarina vs. Substituição da varfarina por heparina (Terapia de Ponte); Varfarina vs. DOACs; Varfarina com substituição por heparina (Terapia de Ponte) vs. DOACs; Varfarina vs. Dabigatran; Varfarina vs. Rivaroxaban; Varfarina vs. Edoxaban; Varfarina vs. Apixaban; Dabigatran vs. Rivaroxaban; Dabigatran vs. Edoxaban; Dabigatran vs. Apixaban; Edoxaban vs. Rivaroxaban; Edoxaban vs.

Apixaban; Rivaroxaban vs. Apixaban; VKAs vs. DOACs; VKAs vs. Dabigatran; VKAs vs. Rivaroxaban; VKAs vs. Edoxaban; VKAs vs. Apixaban; Educação comportamental e monitorização individual vs. TAC convencional; Hemodiálise vs. Terapia de substituição renal; Hemodiálise vs. Hemodiálise e Terapia de Substituição Renal.

Outcomes (O): Avaliação da eficácia e segurança dos fármacos; Avaliação do risco de hemorragia peri e pós-operatória; Avaliação do risco de FTE; Eficácia dos antídotos para reversão do efeito anticoagulante; Avaliação dos efeitos adversos dos diferentes fármacos; Métodos Laboratoriais de determinação da atividade anticoagulante.

Incluíram-se também artigos que abordam o mecanismo de ação dos fármacos desta categoria, bem como comparações diretas e indiretas entre os mesmos.

Foram definidos como critérios de exclusão (Tabela 2, Apêndice I):

Critério A: artigos de revisão narrativa, ensaios clínicos aleatorizados (RCT's), estudos de coorte, editoriais, capítulos de livro e opiniões de *expert*.

Critério B: linguagem que não português ou inglês.

Critério C: artigos em que não era reportada cirurgia oral.

Critério D: classificação *Unclear/High* no Robis.

Critério E: classificação inferior a “Recomendaria” no Agree II.

Critério F: não aborda qualquer tipo de TAG/TAC.

2.4. Seleção e Avaliação de Evidência

A pesquisa foi desenvolvida por uma revisora, sendo que a seleção dos artigos incluídos por título e *abstract* foi realizada por três revisores e a análise da qualidade dos mesmos executada por dois revisores, com recurso aos sistemas Robis (disponível *online*, <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/robis/robisguidancedocument.pdf>) (Tabela 3, Apêndice I) e Agree II (disponível *online*, <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>) (Tabela 4, Apêndice I), para RS e NOCs, respetivamente. Quaisquer discordâncias foram resolvidas presencialmente sob a forma de discussão verbal. A concordância entre operadores foi acedida pelo cálculo do valor de k . Para o sistema Robis o valor de k foi de 0,814 e para o sistema Agree II obteve-se um k igual a 0,615, indicativos de excelente concordância ($k \geq 0,75$) e boa concordância ($0,60 < k < 0,74$) (Higgins and Green 2011), respetivamente

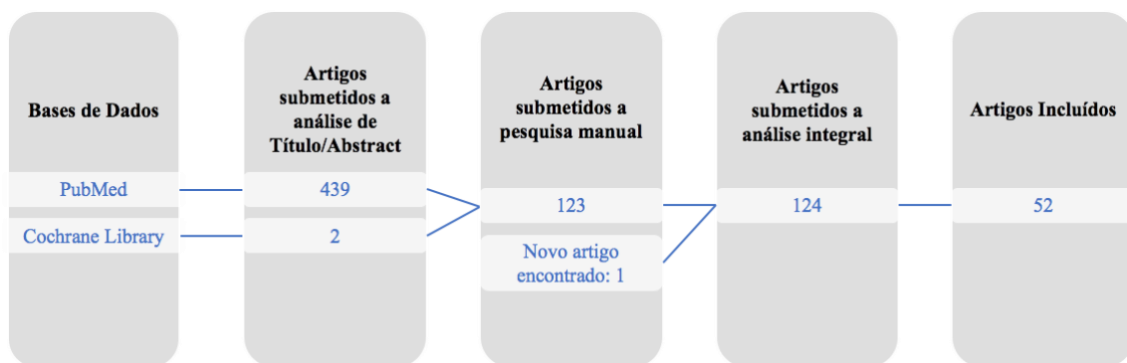
(Figuras 1 e 2, Apêndice I). Posto isto, as recomendações foram desenvolvidas com base nos artigos com qualidade metodológica.

2.5. Graduação da Evidência e Classe de Recomendação

O objetivo de uma NOC assenta na realização de recomendações baseadas na evidência com aplicabilidade clínica. Os níveis de evidência hierarquizam os diferentes tipos de artigos consoante a metodologia intrínseca (Figura 3, Apêndice I), enquanto que as classes de recomendação classificam a força da ação. Neste contexto é expectável que recomendações fortes apresentem variações menos frequentes. A revisão de evidência científica permite aferir sobre o rácio risco/benefício de determinada ação (Rosenfeld and Shiffman 2009) (Tabelas 2 e 3, Anexo 2).

3. RESULTADOS

Figura 1-Resultado da pesquisa sistemática.



Foram incluídos 52 artigos que formam a base de evidência, a partir da qual se formularam as recomendações clínicas abaixo descritas.

Pergunta 1: Em pacientes adultos com indicação para cirurgia oral, a interrupção da TAG quando comparada com a sua manutenção origina alterações na incidência de FTE?

Resposta (Quadro 1, Apêndice II): A gestão entre risco de FTE por interrupção da terapia e ocorrência de hemorragia peri ou pós-operatória pela sua manutenção é imprescindível previamente a qualquer decisão tomada pelo profissional de Saúde Oral (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Nematullah, Alabousi et al. 2009, Armstrong, Gronseth et al. 2013, Rong, Jia et al. 2015). As complicações hemorrágicas, ainda que inconvenientes, implicam um risco diferente dos FTE que, apesar de raros, ostentam sérias consequências. É ponto assente que o risco de FTE excede em larga escala

os problemas associados a hemorragia prolongada, visto que coloca os pacientes vulneráveis a eventos agudos que podem culminar em fatalidade (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, Armstrong, Gronseth et al. 2013, Rong, Jia et al. 2015).

1) Terapia Simples com AAS

Atualmente, a interrupção ou alteração da dosagem de AAS é uma opção obsoleta, para qualquer tipo de tratamento dentário, visto que aumenta exponencialmente o risco de FTE, nomeadamente AVC e ataque isquémico transitório (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, Armstrong, Gronseth et al. 2013, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015). O tratamento deve ser realizado numa área cirúrgica delimitada, com recurso a agentes hemostáticos locais para controlo de hemorragia peri e pós-operatória, sendo que os procedimentos com risco elevado de hemorragia pós-operatória devem ser corretamente planeados em diferentes consultas ou referenciados para colegas mais experientes (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, SDcep 2015).

2) Terapia Dupla ou Simples (com outro fármaco que não AAS)

Apesar de a Terapia Dupla estar associada a um maior risco de hemorragia (pela ação sinérgica dos fármacos), durante e após os procedimentos invasivos, a mesma não deve ser interrompida (*Nível Ib, Classe I*) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015). O tratamento deve ser realizado numa área cirúrgica delimitada, com recurso a agentes hemostáticos locais para controlo de hemorragia peri e pós-operatória, sendo que os procedimentos com risco elevado de hemorragia pós-operatória devem ser corretamente planeados em diferentes consultas ou referenciados para colegas mais experientes (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, SDcep 2015). Nestes casos, a hemorragia pode ser prolongada (até 1h), sendo que este aspeto deve constar no Plano de Tratamento. Deve-se ponderar seriamente a utilização de sutura e materiais de compactação da ferida operatória (SDcep 2015).

3) Outros Regimes

Em casos de Terapia Antiagregante concomitante com Terapia Anticoagulante deve consultar-se o médico assistente para perceber o impacto da medicação em termos sistêmicos (*Nível Ib, Classe IIa*)(SDcep 2015).

Pergunta 2: Em pacientes adultos com indicação para cirurgia oral, a interrupção da TAC quando comparada com a sua manutenção origina alterações na incidência de FTE?

Resposta (Quadros 2-4, Apêndice II): Independentemente do regime de TAC, a sua principal desvantagem é a ocorrência de hemorragia prolongada (Kammerer, Frerich et al. 2015). Não obstante, a avaliação entre risco de hemorragia e risco de ocorrência de FTE é preponderante e essencial nesta fase do tratamento (*Nível Ib, Classe I*). As opções de intervenção são: 1) redução da dosagem habitual do fármaco, 2) interrupção temporária, 3) substituição por heparina (Terapia de Ponte) e 4) manutenção da TAC. As duas primeiras hipóteses predis põem o paciente a um maior risco de FTE (risco aumenta de 0,02% para 1%, com 3 vezes maior probabilidade de complicações embólicas sérias), e a penúltima está associada a casos de trombocitopenia induzida por heparina (Lockhart, Gibson et al. 2003, Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, Nematullah, Alabousi et al. 2009, Kammerer, Frerich et al. 2015, Rong, Jia et al. 2015, Yang, Shi et al. 2016). O risco de ocorrência de FTE está diretamente relacionado com a condição médica geral do paciente (0,4% em pacientes que mantêm TAC, 0,6% em pacientes que interrompem e 0,3% em pacientes que fazem terapia de ponte com heparina), pelo que a avaliação de cada caso deve ser individualizada e discutida com o médico assistente, visto que não é da responsabilidade do Médico Dentista (MD) a alteração da TAC (*Nível Ib, Classe I*). A manutenção da TAC predetermina um maior risco de hemorragia, contudo a sua interrupção, ainda que temporária, não garante a sua eliminação (Randall 2007). Por outro lado, a interrupção da TAC visa minimizar a hemorragia peri-operatória através da recuperação da hemostase (baseada no tempo de semi-vida (T_{sv}) do fármaco; recuperação de 50% após 1 T_{sv} e de 25% após 2 T_{sv} , daí serem necessários pelos menos 5 dias de interrupção da varfarina - $T_{sv}=6-60h$ – acoplada a características individuais do paciente) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012).

1) Anticoagulantes Cumarínicos

Varfarina: O tempo na dose terapêutica (TDT) é um indicador de qualidade/necessidade do ajuste de dose em pacientes a tomar varfarina. Varia com setor clínico, região e tipo de anticoagulante cumarínico. Um baixo risco de FTE está associado a valores mais elevados de TDT (Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015).

Os valores de INR têm que estar dentro da faixa terapêutica (2,5-3,5, +/-0,5) antes de qualquer tipo de procedimento cirúrgico. A recolha dos valores de INR deve ser feita, idealmente, 24h antes da cirurgia planeada, e 72h para pacientes com valores de INR estáveis (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015).

Para valores de $INR \leq 4$, os tratamentos devem ser realizados sem alteração da TAC. O risco de hemorragia clinicamente relevante não apresenta diferenças estatisticamente significativas em pacientes que mantêm (5,5%) ou interrompem a TAC (9%) (Nematullah, Alabousi et al. 2009). Tratamentos sob condições que minimizem o risco de hemorragia: área cirúrgica delimitada, com recurso a agentes hemostáticos locais para controlo de hemorragia peri e pós-operatória, sendo que os procedimentos com risco elevado de hemorragia pós-operatória devem ser corretamente planeados em diferentes consultas, ou referenciados para colegas mais experientes. Deve-se ponderar seriamente a utilização de sutura e materiais de compactação da ferida operatória (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, Nematullah, Alabousi et al. 2009, Scott, Gibson et al. 2014, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015, Weltman, Al-Attar et al. 2015). Valores de $INR \geq 5$ são considerados inaceitáveis, pelo que os pacientes devem ser referenciados para o Médico Assistente, para ajuste da dose de varfarina. Discussão do caso com disciplina multidisciplinar. Adiar procedimento até atingir valores de INR mais baixos. Em situações de urgência referenciar paciente para unidades de cuidados secundários (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Yang, Shi et al. 2016). A hemorragia é perfeitamente controlada com recurso a agentes hemostáticos locais, visto que o aumento do risco de hemorragia é relevante (*Nível Ib, Classe*

D). Não há evidência de complicações hemorrágicas letais, contudo são conhecidos FTE que culminam em fatalidade (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, Armstrong, Gronseth et al. 2013, Kammerer, Frerich et al. 2015, Yang, Shi et al. 2016). Em pacientes com valores de INR estáveis a interrupção da terapia coloca-os bastante vulneráveis à ocorrência de FTE, devido à existência do efeito *rebound* (Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007).

Heparina Não Fracionada e Heparina de Baixo Peso Molecular: A via de administração destas drogas é maioritariamente parentérica, via injeção subcutânea. As doses, únicas ou bidiárias, podem ser profiláticas (baixa dosagem) ou terapêuticas (alta dosagem, que equivale a dose normal de VKAs).

Nestes casos, deve-se consultar o médico assistente com o intuito de perceber a condição médica do paciente, assim como o regime de anticoagulação, e o impacto da medicação no risco de hemorragia. Caso necessário, referenciar o paciente para unidades de cuidado secundário (**Nível Ib, Classe IIa**) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012, SDcep 2015). Preconiza-se a suspensão 4-6h antes do procedimento, sendo que pacientes em regime bidiário suspendem a dose da manhã do dia do procedimento (Aframian, Lalla et al. 2007). Caso o paciente esteja em regime de diálise, o procedimento deve ser agendado para o final do dia (SDcep 2015).

No que concerne à Terapia de Ponte com heparina, as opiniões são controversas. Há autores que a consideram inapropriada para o setor de Medicina Dentária, enquanto outros ponderam a sua utilização em determinados casos (**Nível Ib, Classe IIb**) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016, Ayoub, Nairooz et al. 2016).

O objetivo da Terapia de Ponte é minimizar o risco de ocorrência de FTE, contudo manter a terapia com VKAs é um processo menos dispendioso. Quando se considera esta opção, interrompe-se a TAC com VKAs 4-6 dias antes, com substituição por heparina, e retoma-se a TAC habitual 48-72h após a intervenção (**Nível Ib, Classe IIb**). A consideração deste regime ocorre em pacientes com alto risco de hemorragia, nomeadamente, portadores de prótese valvular mecânica e com fatores de risco adicionais segundo o *score* CHA₂DS₂-VASc, pacientes com FA e *score* CHA₂DS₂-VASc de 3-4, pacientes com TEV nos últimos 2-3 meses, trombofilia não severa, cancro ativo e TEV recorrente (Douketis, Spyropoulos et al. 2012). Alguns autores sugerem ainda Terapia de Ponte em procedimentos

major como fraturas faciais, osteotomia facial e enxerto ósseo (Kammerer, Frerich et al. 2015).

2) Antagonistas Orais de Ação Direta

O risco de interrupção da TAC com DOACs assemelha-se ao da varfarina (Caldeira, Gonçalves et al. 2015). Devido ao rápido início de ação e T_{sv} inferior é possível reverter o efeito anticoagulante dos DOACs de uma forma mais rápida, minimizando o período de tempo em que o estado de coagulação está abaixo do que seria desejável (SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016). Nos DOACs não há risco de *rebound*, ao contrário da varfarina (Scott, Gibson et al. 2014), pelo que a possibilidade de saltar doses torna-se uma opção segura. No entanto, existem preocupações para as quais devemos estar alerta neste tipo de regime, nomeadamente a não realização de procedimentos invasivos no pico máximo do fármaco (Heidbuchel, Verhamme et al. 2015).

As recomendações referentes aos DOACs são baseadas no mecanismo de ação das drogas, pelo que existe falta de evidência suportada cientificamente. A discussão do caso individual deve, em todas e quaisquer circunstâncias, ser realizada junto do Médico Assistente (multidisciplinarietà), e o paciente deve ser devidamente informado de eventuais complicações cirúrgicas (Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016).

A TAC com DOACs deve ser mantida para qualquer tipo de procedimento (**Nível Ib, Classe I**) (Scott, Gibson et al. 2014, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016).

Os procedimentos invasivos devem ser planeados consoante a função renal dos pacientes (*clearance* de creatinina), idade e medicação concomitante, por forma a evitar altas concentrações de DOACs aquando do procedimento e, por outro lado, não atingir quantidades negligentes (**Nível Ib, Classe I**) (Scott, Gibson et al. 2014, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016) (Tabela 1, Anexo 3).

Para procedimentos que não estão associados a ocorrência de hemorragia, a última dose deve distar 12-24h do procedimento cirúrgico (**Nível Ib, Classe I**) (Scott,

Gibson et al. 2014, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016). A retoma da medicação deve ocorrer pelo menos 6h após o procedimento (*Nível Ib, Classe I*) (Scott, Gibson et al. 2014, Dalal, Bhave et al. 2015, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016).

O tratamento destes pacientes deve ser feito sob medidas de controlo de hemorragia, num campo operatório delimitado com recurso a sutura e materiais de compactação da ferida operatória. Os procedimentos devem ser agendados para o início do dia e da semana (Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, SDcep 2015).

O paciente apenas abandona a consulta após controlo completo da hemorragia. Notificar o paciente que deve contactar o MD em caso de hemorragia excessiva. Cabe ao MD o dever de se manter disponível para resolução de eventuais complicações (Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, SDcep 2015).

Situações urgentes em que a toma da manhã foi efetuada devem ser adiadas para o final do dia, para que ocorra a redução do efeito anticoagulante (Dalal, Bhave et al. 2015, SDcep 2015).

De salientar em pacientes com trombose venosa profunda ou EP, as doses de Rivaroxaban/Apixaban são elevadas nas 3 primeiras semanas, pelo que se deve aguardar pela regularização da dose (para valores próximos da dose *standard*) para realização do procedimento cirúrgico (SDcep 2015, Albaladejo, Bonhomme et al. 2016).

Pergunta 3: Em pacientes adultos a fazer TAG/TAC existem medidas pré-operatórias de relevo que modifiquem a incidência de FTE?

Resposta (Quadro 5, Apêndice II): A decisão de que medidas pré e peri-operatórias tomar baseia-se não só no risco individual de FTE, como também no risco de hemorragia do paciente. Apesar de existirem normas de atuação estabelecidas, as mesmas devem ser adaptadas ao caso específico (características individuais, tipo de procedimento cirúrgico, expectativas/preferências pessoais, função renal e medicação concomitante). O risco de FTE é alto em pacientes com *score* CHA₂DS₂-VASc entre 5-6, moderado em pacientes com *score* CHA₂DS₂-VASc entre 3-4 e baixo em pacientes com *score* CHA₂DS₂-VASc entre 0-2. Considerando o risco de hemorragia, é necessário avaliar o

campo de administração de TAC, experiências passadas de complicações hemorrágicas (incidentes que implicaram internamento hospitalar, episódios de hemorragia prolongada/espontânea, surgimento de nódos negros com relativa facilidade) e a proximidade entre a última toma e procedimento cirúrgico (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, Dalal, Bhavé et al. 2015, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, SDcep 2015) (Tabela 2, Anexo 3).

O ponto de partida centra-se na recolha correta, minuciosa e apropriada da História Clínica (HC) do paciente (*Nível Ib, Classe I*), através do preenchimento de questionários *standard* que permitem reunir a informação preliminar para *à posteriori* se partir para perguntas mais fechadas. Neste momento, consegue-se perceber se o paciente está a realizar medicação ou apresenta comorbilidades que interfiram com a hemostase. É igualmente importante perguntar a dose, via de administração e duração da Terapia (Lockhart, Gibson et al. 2003, Lockhart, Gibson et al. 2003, Aframian, Lalla et al. 2007, McCormick, Moore et al. 2014, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016). Na elaboração da HC estar alerta para medicação que não necessita de receita médica (SDcep 2015).

- Preconiza-se o atendimento dos pacientes com, pelo menos, 7 dias de antecedência para planeamento da cirurgia e monitorização do estado de coagulação (*Nível Ib, Classe I*) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012).
- Fornecimento de um calendário com especificação de datas de procedimentos, datas de interrupção e retoma da TAC (se for o caso), e datas de medição dos valores de INR (*Nível Ib, Classe I*) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012).
- Na elaboração do Plano de Tratamento devem ser contempladas visitas faseadas. Relativamente aos tempos cirúrgicos, os procedimentos devem ser marcados para o início do dia e da semana, por forma a possibilitar a resolução de complicações imediatas e tardias (24-48h após), respetivamente (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Scott, Gibson et al. 2014, SDcep 2015).
- Ajuste da medicação consoante as características do paciente, farmacocinética da droga e balanço entre risco de hemorragia e ocorrência de FTE (especificados nas perguntas 1 e 2) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012). Para além disso, perceber se o regime terapêutico é temporário ou

prolongado no tempo. Caso a TAC seja limitada no tempo, adiar procedimentos não urgentes (*Nível Ib, Classe I*) (Scott, Gibson et al. 2014, SDcep 2015).

- Testes de Monitorização: paciente a realizar quimioterapia – contagem de plaquetas; varfarina – INR; heparina –aPTT (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Aframian, Lalla et al. 2007, Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007).
- Controlo da hemorragia pós-operatória no próprio dia e subsequente para garantir a retoma da terapia com segurança (*Nível Ib, Classe I*) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012, SDcep 2015).
- Notificar os pacientes da possibilidade de ocorrência de hemorragia pós-operatória e as medidas que por eles devem ser tomadas (*Nível Ib, Classe I*) (Douketis, Spyropoulos et al. 2012).
- Perante o caso, é dever do MD, baseado no bom senso, avaliar se tem experiência e habilidade suficientes para lidar com a circunstância ou se sente necessidade de referenciar o paciente para um colega (*Nível Ib, Classe I*) (Perry, Noakes et al. 2007, SDcep 2015).

Antiagregantes Plaquetários: Não há testes específicos para medição do efeito destes fármacos em termos plasmáticos. Habitualmente, recorria-se ao Tempo de Hemorragia (TH) (valores normais=2-10min), não obstante não existe correlação científica entre os resultados deste teste e complicações hemorrágicas (*Nível Ib, Classe III*). Os valores são variáveis considerando a metodologia utilizada e o género (Aframian, Lalla et al. 2007, Douketis, Spyropoulos et al. 2012). Está estabelecido que pacientes em regime de Terapia Dupla apresentam um risco aumentado de hemorragia prolongada (SDcep 2015).

Varfarina: Solicitar os valores de INR no máximo 24h antes do procedimento cirúrgico, sendo que em pacientes estáveis (ausência de valores de INR>4 nos últimos 2 meses) pode estender-se até 72h antes (*Nível Ib, Classe I*), pois permite reverter o efeito anticoagulante previamente à cirurgia (Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, Scott, Gibson et al. 2014, SDcep 2015). Na eventualidade dos valores estarem altos, umas das soluções passa pela administração de vitamina K (Douketis, Spyropoulos et al. 2012, SDcep 2015). Os valores de INR referem-se ao

momento em que a amostra foi recolhida, podendo ser influenciados pela dieta, medicação, presença de febre ou Doença Hepática, daí o *timing* ideal ser o próprio dia (Lockhart, Gibson et al. 2003).

Perante valores de $INR \geq 5$, deve referenciar-se os pacientes para o Médico Assistente e adiar o procedimento cirúrgico (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Yang, Shi et al. 2016).

Para procedimentos não invasivos, os valores de INR são dispensáveis (Perry, Noakes et al. 2007).

Heparina: Sugere-se a requisição dos valores de aPTT, apesar de não apresentarem valor no contexto da Medicina Dentária (*Nível Ib, Classe III*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Aframian, Lalla et al. 2007). Podem apresentar-se relevantes em casos de obesidade mórbida e insuficiência renal (IR) (Aframian, Lalla et al. 2007).

Antagonistas Orais de Ação Direta: Apresentam um efeito dose/resposta previsível pelo que, como já foi referido, dispensam monitorização, exceto em situações de emergência/urgentes e grupos vulneráveis, como idosos e portadores de IR (*Nível Ib, Classe I*) (Baglin, Keeling et al. 2012, Scott, Gibson et al. 2014). Podem também revelar-se úteis para monitorização de pacientes com eventos TE sérios, no estabelecimento do *timing* ideal para realização de procedimentos cirúrgicos, na deteção da acumulação de droga em insuficientes renais/hepáticos e aquando suspeita de overdose. Os resultados dos Testes Laboratoriais que se podem realizar nestes pacientes conferem resultados entre 30-60min, permitindo aferir sobre a qualidade terapêutica da dosagem, mas não sobre a sua concentração plasmática (Baglin, Keeling et al. 2012).

Para monitorização da atividade do Dabigatran recomenda-se a solicitação dos valores de aPTT (*Nível Ib, Classe I*) (Baglin, Keeling et al. 2012, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016).

Para os inibidores do Fator X ativado (Fator Xa) pedem-se os valores de PT (qualitativo) e ensaio Anti-FXa para análise quantitativa, alta sensibilidade (*Nível Ib, Classe I*) (Baglin, Keeling et al. 2012).

Para procedimentos de emergência, o recurso a hemodiálise é efetivo na eliminação de Dabigatran (*Nível III, Classe IIb*) (Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015).

Pergunta 4: Em pacientes adultos a fazer TAG/TAC existem medidas peri-operatórias de relevo que modifiquem a incidência de FTE?

Resposta (Quadro 6, Apêndice II): A consciencialização de que fenómenos hemorrágicos podem acontecer é fundamental, uma vez que é da responsabilidade do MD a monitorização da hemorragia intra e pós-operatória. A prevenção destas ocorrências é possível através de técnicas cirúrgicas adequadas (SDcep 2015). De

uma forma geral, os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados de forma segura em pacientes em TAC desde que segundo a técnica mais atraumática e cuidada possível, e num campo operatório delimitado. Adicionalmente deve promover-se o encerramento primário da ferida (sutura) e recorrer a agentes hemostáticos locais (sutura, pressão local com compressa – 20min, fatores adjuvantes – celulose oxidada, esponja de fibrina, cola histoacrílica, soluções antifibrinolíticas – irrigação/bochecho, esponja de colagénio, *splints* acrílicos, eletrocauterização e esponja de gelatina (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Lockhart, Gibson et al. 2003, Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Randall 2007, Scott, Gibson et al. 2014, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015, Weltman, Al-Attar et al. 2015, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016, Yang, Shi et al. 2016).

O recurso a celulose oxidada ou esponjas de colagénio associadas a sutura e irrigação/bochecho com uma solução de 5% de Ácido Tranexâmico (4x/dia, 2 dias) são suficientes para minimizar o risco de hemorragia, pois funcionam como matriz física para estabilização do coágulo essencial à cicatrização (*Nível Ib, Classe IIa*) (Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Kammerer, Frerich et al. 2015, Weltman, Al-Attar et al. 2015). Contudo, há estudos que negam a utilidade da sutura, no sentido de não apresentar um resultado relevante no estado de hemorragia (Yang, Shi et al. 2016). Por um lado, suturas reabsorvíveis são preferíveis porque retêm menos placa bacteriana, mas podem estar associadas a FTE devido à migração de partículas para a corrente sanguínea. As suturas não reabsorvíveis devem ser removidas 4-7 dias após colocação. A sua remoção pode representar trauma adicional desnecessário assim como a sua colocação para qualquer um dos tipos (Randall 2007, Randall 2007, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015).

O ácido tranexâmico, agente antifibrinolítico, tem como propósito a redução da dissolução do coágulo (previne a fibrinólise), através da redução da dissociação de fibrina (por bloqueio da formação de plasmina), isto é, inibe a atividade proteolítica do plasminogénio. O seu uso isolado em solução de bochecho (5%, 4x/dia, 2 dias) no pós-operatório reduz a hemorragia, mas em associação com outros agentes este efeito não é aditivo. Apresenta como desvantagens o custo e o tempo de vida limitado de 3 meses

(Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016).

Relativamente às técnicas de anestesia local, devem ser realizadas com vasoconstritor (adrenalina), segundo a técnica infiltrativa, intraligamentar ou bloqueio do mentoniano com agulha curta 27 gauge, pois minimiza o dano tecidual (*Nível Ib, Classe I*). Os bloqueios regionais devem ser realizados com agulha de aspiração apenas quando estritamente necessário (Randall 2007, Randall 2007, Scott, Gibson et al. 2014, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016). O risco desta última, ainda que mínimo, está na possível formação de hematoma e obstrução das vias aéreas (Perry, Noakes et al. 2007).

A consulta apenas se dá por terminada quando a hemorragia estiver completamente controlada. A avaliação do caso, mais uma vez, deve ser individualizada, contabilizando o fármaco/combinção de fármacos que o paciente está a tomar, condição médica/medicação concomitante e tempo que demora a aceder a uma unidade de urgências (SDcep 2015).

Pergunta 5: Em pacientes adultos a fazer TAG/TAC existem medidas pós-operatórias de relevo que modifiquem a incidência de FTE?

Resposta (Figura 1, Apêndice II): A incidência de hemorragia pós-operatória não apresenta diferenças estatisticamente significativas em pacientes que mantiveram a TAC *versus* Terapia de Ponte. Este fenómeno retarda com utilização de esponjas de gelatina e suturas, e não apresenta relação direta como número de dentes extraídos (Kammerer, Frerich et al. 2015).

A anatomia peculiar da cavidade oral, predispõe à ocorrência de eventos hemorrágicos pós-operatórios, os quais não devem ser menosprezados. Para além disso, podem ocorrer complicações como hematoma oral associado a *trismus*, disfagia ou até mesmo obstrução das vias aéreas superiores. Estas circunstâncias têm maior prevalência em pacientes em TAC, e a sua concretização pode desencorajar os pacientes a tratamentos dentários futuros (Kammerer, Frerich et al. 2015, Yang, Shi et al. 2016, Shi, Xu et al. 2017).

A incidência de hemorragia pós-operatória não controlada por medidas locais (>12h e/ou resultando no desenvolvimento de hematoma/equimose, ou que obriga o paciente a ligar ao MD ou dirigir-se a um departamento de urgências, pode requerer

transfusão sanguínea) varia entre 0-3,8%, contudo as percentagens variam devido à inexistência de critérios e definições devidamente padronizados. Manter a TAC com varfarina aumenta o risco de hemorragia pós-operatória, porém a sua interrupção não garante a eliminação deste risco, visto que há casos de hemorragia séria em pacientes não anticoagulados (Randall 2007, Randall 2007). A hemorragia após cirurgia dentária é uma realidade e, geralmente, é controlada pelo paciente através de medidas hemostáticas locais (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Nematullah, Alabousi et al. 2009, Scott, Gibson et al. 2014).

É fundamental o conhecimento do procedimento normal de hemostase, para o clínico conseguir interpretar quais os pacientes que se encontram em alto risco de hemorragia. Relativamente aos tipos de hemorragia pós-operatória, esta pode ser primária (no momento da cirurgia), reativa (2-3h após cirurgia, como resultado da paragem do efeito vasoconstritor) ou secundária (>14 dias após cirurgia, regra geral com génese numa infeção). Antes de qualquer tipo de intervenção face a um fenómeno hemorrágico é fundamental perceber qual a causa do mesmo, avaliação multidisciplinar (Tabela 3, Anexo 3) (McCormick, Moore et al. 2014, Levy, Ageno et al. 2016).

Os pacientes devem ser eficazmente esclarecidos e informados quanto às instruções pós-operatórias para preservação e estabilização do coágulo, sendo que essas instruções, para além de verbais, devem ser também fornecidas por escrito, incluindo o contacto telefónico do MD e procedimentos a tomar aquando da ocorrência de hemorragia (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, McCormick, Moore et al. 2014, Scott, Gibson et al. 2014, SDcep 2015).

- Descanso até efeito do anestésico local passar e o coágulo se encontrar completamente formado (2-3h) (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007).
- Evitar bochechar durante 24h (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007).
- Evitar movimentos de sucção e não colocar a língua na ferida operatória (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007).
- Evitar líquidos quentes e dieta dura no próprio dia (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007).
- Se hemorragia continuar ou recomeçar, aplicar pressão local com compressa (colocar e morder durante 10-60min) (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Randall 2007, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, McCormick, Moore et al. 2014, Kammerer, Frerich et al. 2015).

- Se hemorragia não parar, contactar MD (deve proceder-se ao preenchimento do local intervencionado com materiais próprios e nova sutura) (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Randall 2007, McCormick, Moore et al. 2014).
- Em caso de hemorragia excessiva, contactar MD, o qual deve estar disponível para receber o paciente, caso contrário referenciar para departamento de urgências (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007).
- Em termos de controlo de dor pós-operatória, a escolha mais segura recai sobre o Paracetamol (1g, 8/8h). Outros analgésicos possíveis: Rofecoxib (inibidor da COX-2, não há evidência científica que comprove a sua interferência com baixas doses de AAS) ou Dihidrocodeína (opióide, sem efeito anti-inflamatório, prescrito para dor ligeira ou moderada) (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Randall 2007, Randall 2007, Scott, Gibson et al. 2014, SDcep 2015). Sem nunca menosprezar a aplicação local de gelo (pela vertente externa à área intervencionada) (Kammerer, Frerich et al. 2015).
- Evitar prescrição de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e Eritromicina (pode aumentar o efeito anticoagulante). Evitar também Carbamazepina, exceto quando aconselhamento especializado (*Nível Ib, Classe I*) (Scott, Gibson et al. 2014, Muñoz-Corcuera, Ramírez-Martínez-Acitores et al. 2016).
- Bochechos com Ácido Tranexâmico 5% (4x/dia, 2 dias) em regime pós-operatório é benéfico para atingir uma hemostase adequada após procedimentos cirúrgicos simples (sem interrupção de TAC) (*Nível Ib, Classe IIa*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Randall 2007, Douketis, Spyropoulos et al. 2012, McCormick, Moore et al. 2014, Heidebuchel, Verhamme et al. 2015, Kammerer, Frerich et al. 2015).
- Caso o paciente seja portador de próteses, estas não devem ser utilizadas durante o período de cicatrização (*Nível Ib, Classe I*) (Kammerer, Frerich et al. 2015).
- Agentes antifibrinolíticos, por exemplo, ácido épsilon-aminocapróico (*Nível Ib, Classe I*) (Kammerer, Frerich et al. 2015).

Em situações de emergência, como casos de hemorragia potencialmente fatal, pode ser necessária a reversão imediata da ação anticoagulante destes fármacos (sejam eles VKAs ou DOACs). Dependendo da severidade do fenómeno, o modo de atuação vai ser adaptado ao mesmo, isto é, a primeira medida passa pelo cuidado de suporte e abstenção da dose de fármaco seguinte. A monitorização inicial baseia-se na estabilização hemodinâmica, prevenção/tratamento da coagulopatia e identificação da fonte de hemorragia. Caso estas medidas se revelem insuficientes, deve avançar-se para a administração de antídotos (da Luz, Marchand et al. 2017). Para além disso, a decisão de usar ou não um antídoto baseia-se na altura da última dose de DOACs (geralmente desnecessário quando a última dose foi tomada 24h antes em pacientes com função renal normal - $CrCl$ ($CrCl > 60 \text{ ml/min} = T_{sv} \leq 12 \text{ h}$; T_{sv} aumentado caso $CrCl < 30 \text{ ml/min}$, pode ter indicação neste último) e resultados dos testes laboratoriais (apesar dos DOACs dispensarem monitorização, os testes podem ser úteis para garantir segurança de procedimentos cirúrgicos de urgência e determinar qual a contribuição do fármaco para a hemorragia) (Levy, Ageno et al. 2016). A hemorragia descontrolada em pacientes em TAC pode culminar em hospitalização. No caso dos pacientes em regime com VKAs, pode ser solucionada com a administração de vitamina K (pelo menos 12-24h para reverter efeito) (**Nível Ib, Classe IIb**), plasma fresco congelado (contém FII, FVII, FX, FIX (Aframian, Lalla et al. 2007)) e complexos concentrados de pró-trombina (efeito avaliado com mediação do PT ou atividade anti-FXa) (revertem substancialmente as variáveis laboratoriais, sem aumento significativo dos efeitos adversos (da Luz, Marchand et al. 2017)) para neutralização do efeito anticoagulante (Lockhart, Gibson et al. 2003, Scott, Gibson et al. 2014, Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015, Violi, Lip et al. 2016). No caso dos DOACs, Idarucizumab (medido pelo tempo de trombina diluída) para reversão do Dabigatran e Andexanet α para reversão dos inibidores do Fator Xa (Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban), contudo com pouca evidência científica na reversão de hemorragia clínica. Hemodiálise e carvão vegetal ativado (durante 2h) podem também ser efetivos na reversão do Dabigatran (Macle, Cairns et al. 2016, Bartlett, Mauck et al. 2017, da Luz, Marchand et al. 2017).

Pergunta 6: Em pacientes adultos existem interações medicamentosas de relevo associadas à TAG e TAC que possam modificar a incidência de fenómenos adversos de todos os tipos?

Resposta (Tabela 1, Apêndice II): A par da monitorização laboratorial do *status* hemodinâmico, é necessário aceder à medicação concomitante, assim como ao diagnóstico de disfunções hepáticas e/ou renais que possam influenciar a incidência de hemorragia pós-operatória (*Nível Ib, Classe I*) (Kammerer, Frerich et al. 2015). A coexistência de antibióticos (AB), anti-fúngicos (AF), AINEs, carbamazepina, indutores/inibidores da glicoproteína P e do citocromo P4503A4 e outros indutores/inibidores plaquetários pode afetar a habilidade fisiológica para atingir uma hemostase adequada, após procedimentos cirúrgicos (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Aframian, Lalla et al. 2007, Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015). As interações medicamentosas com os DOACs são inferiores às que existem com os VKAs (redução em 4% do risco de complicações adversas sérias) (Scott, Gibson et al. 2014, Caldeira, Gonçalves et al. 2015) (Tabela 4, Anexo 3).

Antibióticos: Doses profiláticas (Profilaxia para a Endocardite Bacteriana) não parecem interferir com mecanismos de coagulação, sendo dispensável a alteração da TAC (válido para Amoxicilina e Clindamicina) (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007).

Prescrição pós-cirúrgica por períodos >5 dias reduz a absorção intestinal de vitamina K secundária a efeitos na flora gastrointestinal (associado ao aumento de valores de INR) (*Nível Ib, Classe I*) (Aframian, Lalla et al. 2007, Kammerer, Frerich et al. 2015).

Não há evidência científica que revele interferência da associação de Amoxicilina e Ácido Clavulânico na eficácia dos VKAs, porém podem alterar os valores de INR (*Nível Ib, Classe IIb*) (Kammerer, Frerich et al. 2015, SDcep 2015).

É necessária precaução com a prescrição de Metronidazol, uma vez que interfere com a varfarina. Evitar sempre que possível, contudo, se a indicação for mandatória, deve reduzir-se a dose de varfarina entre 1/3 a 1/2, sempre com consentimento do Médico Assistente (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Randall 2007, SDcep 2015).

No caso da Eritromicina, apresenta uma interação com a varfarina dita imprevisível, isto é, presente apenas em alguns indivíduos. Posto isto, a monitorização deve ser minuciosa, sobretudo em pacientes idosos (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Randall 2007).

Para além dos dois grupos referidos acima, as cefalosporinas (sobretudo 2^a e 3^a geração) também potenciam o risco de hemorragia (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003).

Anti-inflamatórios não Esteróides: A sua prescrição deve ser evitada, pois potenciam a atividade anticoagulante dada a sua capacidade anticoagulante intrínseca (*Nível Ib, Classe I*). Ademais, aumentam 3-5x o risco de hemorragia e danificam a mucosa gástrica (hemorragia GI) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Scott, Gibson et al. 2014, SDcep 2015). Estes fármacos inibem a produção de Tromboxano A₂ (Tx_{A2}), o qual interfere com a agregação plaquetária. Apesar de apresentarem uma ação reversível levam, dependendo da droga, 1-3 dias para reversão completa do efeito. Precaução na prescrição de AAS em pacientes a tomar varfarina e dos demais AINEs em pacientes idosos (Lockhart, Gibson et al. 2003).

Ervas Medicinais e Suplementos: Estas substâncias podem afetar o risco de hemorragia, por inibição da agregação e ativação plaquetária, ou por conterem cumarínicos na sua composição. Por conseguinte, devem ser interrompidos 2 semanas antes do procedimento (*Nível Ib, Classe I*). Incluem erva de S. João (estados depressivos), Ginkgo Biloba (memória/tonturas, pés/mãos frias, má circulação) ginseng e alho (Lockhart, Gibson et al. 2003, SDcep 2015).

A prescrição de regimes terapêuticos complexos é um fator de risco importante para a não adesão à terapia. Os DOACs têm vindo a colmatar este facto, pois apresentam um padrão dose-resposta previsível, não requerem ajuste de dose constante nem acesso a parâmetros hemostáticos (Caldeira, Gonçalves et al. 2015, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, Clarkesmith, Pattison et al. 2017).

Pergunta 7: Em pacientes adultos existem patologias que associadas à TAG e TAC possam modificar a incidência de fenómenos adversos de todos os tipos?

Resposta (Tabela 2, Apêndice II): Existem determinadas patologias que aumentam o risco de hemorragia, devido a efeitos diretos na cascata da coagulação ou na própria função plaquetária (Tabela 5, Anexo 3). Estas condições devem ser tidas em consideração na realização do Plano de Tratamento e incluem, desordens hepáticas, renais, biliares e ao nível da medula óssea, malabsorção, malnutrição, insuficiência cardíaca congestiva, febre, hipo/hipertiroidismo, cancro, excesso/défice de vitamina K, trombocitopenia, alcoolismo e idade avançada (*Nível Ib, Classe I*) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Perry, Noakes et al. 2007, Randall 2007, Randall 2007, SDcep 2015).

Tomar especial atenção a pacientes com IR (**Nível Ib, Classe I**), uma vez que predispõe a um risco elevado de hemorragia, assim como à ocorrência de FTE, devido à acumulação do fármaco ao nível plasmático, sobretudo dos DOACs (Pathak, Pandit et al. 2014, Dahal, Kunwar et al. 2015, Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, Raccach, Perlman et al. 2016, Yang, Shi et al. 2016). Todos os DOACs apresentam excreção renal: Dabigatran (80%), Edoxaban (50%), Rivaroxaban (33%) e Apixaban (27%), pelo que o acesso à função renal (via *clearance de creatinina* - estimativa Cockcroft-Gault) é fundamental em pacientes com esta patologia (**Nível Ib, Classe I**) (Heidbuchel, Verhamme et al. 2015, Nielsen, Lane et al. 2015, Raccach, Perlman et al. 2016). Para pacientes com IR, a TAC mais segura assenta na prescrição de Apixaban ou Edoxaban 30mg, visto serem os fármacos que desencadeiam menos hemorragia (**Nível Ib, Classe I**) (Pathak, Pandit et al. 2014, Chai-Adisaksopha, Hillis et al. 2015, Dahal, Kunwar et al. 2015, Nielsen, Lane et al. 2015, Raccach, Perlman et al. 2016). Um $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ pode representar um preditor independente para a ocorrência de AVC ou ES. Em pacientes a realizar diálise e com $CrCl \leq 15 \text{ mL/min}$ deve optar-se pela prescrição de VKAs, contudo a decisão deve ser sempre baseada na avaliação do risco individual (Heidbuchel, Verhamme et al. 2015). Os pacientes submetidos a diálise podem ter um risco adicional de hemorragia, pois recebem heparina durante o tratamento, pelo que os procedimentos invasivos devem ser agendados para dias nos quais não fazem diálise (**Nível Ib, Classe I**) (Lockhart, Gibson et al. 2003, Dahal, Kunwar et al. 2015).

Doença hepática com génese no consumo de álcool está relacionada com problemas de coagulação devido a sobremedicação com AINEs (Lockhart, Gibson et al. 2003).

Pacientes com doenças cancerígenas, submetidos a quimioterapia e consumidores pesados de álcool apresentam supressão ao nível da medula óssea, com impacto direto na hemostase primária, por redução do número de plaquetas e maior morbilidade aquando tratamentos dentários (Lockhart, Gibson et al. 2003).

A idade avançada aumenta o risco de eventos cardiovasculares e de hemorragia séria, não obstante esta relação não está perfeitamente estabelecida e não se sabe se o risco de hemorragia aumenta com a idade de igual forma para todos os procedimentos (**Nível Ib, Classe IIb**) (Melkonian, Jarzebowski et al. 2017). A idade avançada representa um fator de risco para o desenvolvimento de FA e ocorrência de FTE, cuja principal complicação é a recorrência, na qual a melhor prevenção assenta na TAC (Sharma, Res et al. 2016).

Pacientes em TAG e com os seguintes problemas concomitantes devem ser referenciados para hospital (Insuficiência Hepática e/ou Alcoolismo, IR, trombocitopénia, hemofilia ou outras desordens de hemostase medicação citotóxica (*Nível Ib, Classe I*) (Randall 2007, Randall 2007).

Pacientes com próteses valvulares metálicas ou *stents* coronários estão em maior risco de FTE e não devem ter a sua medicação alterada, salvo instrução por escrito do cardiologista (*Nível Ib, Classe I*) (SDcep 2015).

4. CONCLUSÃO

(Apêndice III para consulta de recomendações práticas).

4.1. Atualização

A revisão da NOC deve ser realizada a cada 5 anos. No entanto, caso surjam alterações de relevo, como novas classes de fármacos revolucionários, este período deve ser encurtado. Em cada atualização é decidida a manutenção, revisão ou reformulação completa da NOC.

Referências Bibliográficas

Aframian, D. J., et al. (2007). "Management of dental patients taking common hemostasis- altering medications." OOOOE 103.

Albaladejo, P., et al. (2016). "Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015." *Anaesth Crit Care Pain Med* 36(1): 73-76.

André, C. (2015). "Preventing bleeding and thromboembolic complications in atrial brillation patients undergoing surgery." *Arq Neuropsiquiatr* 73(8): 704-713.

Antoniou, S. (2015). "Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease." *Journal of Pharmacy And Pharmacology* 67: 1119–1132.

Armstrong, M. J., et al. (2013). "Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 80(22): 2065-2069.

Ayoub, K., et al. (2016). "Perioperative Heparin Bridging in Atrial Fibrillation Patients Requiring Temporary Interruption of Anticoagulation: Evidence from Meta-analysis." *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25(9): 2215-2221.

Baglin, T., et al. (2012). "Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology." *Br J Haematol* 159(4): 427-429.

Barnes, G. D., et al. (2015). "Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH." *J Thromb Haemost* 13(6): 1154-1156.

Barón-Esquivias, G. and F. M. n. M. Sanmartín (2017). "Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from ROCKET AF to everyday practice." *Expert Review of Cardiovascular Therapy*.

Bartlett, M., et al. (2017). "Updates in venous thromboembolism management: evidence published in 2016." *Hospital Practice*.

Baumann, S., et al. (2015). "Novel Oral Anticoagulants: Recommendations for Patient Evaluation, Treatment Initiation, Follow-up and Perioperative Management." *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* 15: 120-126.

Bentz, B. A. (2015). "Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in everyday practice: Stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism." *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 27: 721–731.

Bosch, J. and J. W. Eikelboom (2015). "Management of bleeding with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation." *Hamostaseologie* 35(4): 351-357.

Caldeira, D., et al. (2015). "Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis." *Am J Cardiovasc Drugs*.

Chai-Adisaksopha, C., et al. (2015). "Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13: 2012–2020.

Chai-Adisaksopha, C., et al. (2015). "Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13: 1790–1798.

Chaudhry, R. and H. M. Babiker (2017). *Physiology, Coagulation Pathways*. StatPearls. Treasure Island (FL).

Cimmino, G. and P. Golino (2013). "Platelet Biology and Receptor Pathways." *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 6: 299-309.

Clarkesmith, D. E., et al. (2017). "Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation." *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD008600.

da Luz, L. T., et al. (2017). "Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis." *Transfusion* 57(7): 1834-1846.

Dahal, K., et al. (2015). "Stroke, Major Bleeding and Mortality Outcomes in Warfarin Users with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-analysis of Observational Studies." *Chest*.

Dalal, J., et al. (2015). "The Indian consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation: An emphasis on practical use of nonvitamin K oral anticoagulants." *Indian Heart J.* 67: 13-34.

Devabhakthuni, S., et al. (2015). "Review of the Target-Specific Oral Anticoagulants in Development for the Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism." *Journal of Pharmacy Practice*.

Dong, Y. and Q. Dong (2015). "New Oral Anticoagulants: How Do We Use Them Wisely?" *Curr Cardiol Rep* 17:71.

Douketis, J. D., et al. (2012). "Perioperative Management of Antithrombotic Therapy." *ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS* 9.

Dubois, V., et al. (2017). "Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants." *Thrombosis Journal* 15:14.

Eikelboom, J. W., et al. (2017). "Laboratory Monitoring of Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation A Review." *JAMACardiology*.

Ferreira, J. o. and A. Mircob (2015). "Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular." *Rev Port Cardiol*. 34: 179-191.

Firriolo, F. J. and W. S. Hupp (2012). "Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients." *MEDICAL MANAGEMENT AND PHARMACOLOGY UPDATE* 113.

Greinacher, A., et al. (2015). "Reversal of anticoagulants: an overview of current developments." *Thromb Haemost* 113(5): 931-942.

Gurbel, P. A., et al. (2016). "State of the art: Oral antiplatelet therapy." *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease* 5: 1-10.

Halaszynski, T. M. (2016). "Administration of Coagulation-Altering Therapy in the Patient Presenting for Oral Health and Maxillofacial Surgery." *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 28: 443-460.

Hawkins, D. (2004). "Limitations of Traditional Anticoagulants." *Pharmacotherapy* 24.

Heidbuchel, H., et al. (2015). "Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." *European Society of Cardiology*. 17(10): 1467-1507.

Higgins, J. P. and S. Green (2011). "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0). Oxford, UK: The Cochrane Collaboration."

Hoffman, M. and D. M. Monroe (2007). "Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis." *Hematol Oncol Clin* 21: 1-11.

Isola, G., et al. (2015). "Anticoagulant therapy in patients undergoing dental interventions: a critical review of the literature and current perspectives." *Minerva Stomatol* 64(1): 21-46.

Johnston, S. (2016). "An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery." *Int J Oral Maxillofac Surg*.

Kammerer, P. W., et al. (2015). "Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review." *Clin Oral Investig* 19(2): 171-180.

Kirchhof, P., et al. (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*: 1-88.

Levy, J. H., et al. (2016). "When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH." *J Thromb Haemost* 14(3): 623-627.

Lockhart, P. B., et al. (2003). "Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease." *Br Dent J* 195(8): 439-445.

Lockhart, P. B., et al. (2003). "Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs." *Br Dent J* 195(9): 495-501.

Macle, L., et al. (2016). "2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation." *Canadian Journal of Cardiology*.

Marcy, T. R., et al. (2015). "Comparing Direct Oral Anticoagulants and Warfarin for Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolism, and Mechanical Heart Valves." *THE CONSULTANT PHARMACIST* 30.

McCormick, N. J., et al. (2014). "Haemostasis Part 1: The Management of Post-Extraction Haemorrhage." *Oral Surgery*.

Melkonian, M., et al. (2017). "Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis." *J Thromb Haemost* 15(7): 1500-1510.

Metzger, A. and T. Nagaraj (2015). "New Oral Anticoagulants: Clinical Parameters and Uses in Practice." THE CONSULTANT PHARMACIST 30.

Moss, J. D. and A. S. Cifu (2015). "Management of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation." JAMA 314: 291-292.

Muñoz-Corcuera, M., et al. (2016). "Dabigatran: A new oral anticoagulant. Guidelines to follow in oral surgery procedures. A systematic review of the literature." Med Oral Patol Oral Cir Bucal 21(6): 679–688.

Napeñas, J. J., et al. (2013). "Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy." ORAL MEDICINE 115: 491-499.

Nathwani, S. and K. Martin (2016). "Exodontia in dual antiplatelet therapy: the evidence." BRITISH DENTAL JOURNAL 220: 235-238.

Nathwani, S. and C. Wanis (2017). "Novel oral anticoagulants and exodontia: the evidence." BRITISH DENTAL JOURNAL 222.

Nematullah, A., et al. (2009). "Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis." Tex Dent J 126(12): 1183-1193.

NICE (2011). "Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes." National Institute for Health and Care Excellence.

NICE (2014). "Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of technology appraisal guidance 182)." National Institute for Health and Care Excellence.

Nielsen, P. B., et al. (2015). "Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis." Clin Res Cardiol 104(5): 418-429.

Ntaios, G., et al. (2017). "Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Stroke*, Journal of the American Heart Association.

Pathak, R., et al. (2014). "Meta-Analysis on Risk of Bleeding With Apixaban in Patients With Renal Impairment." *The American Journal of Cardiology*: 323-327.

Perry, D. J., et al. (2007). "Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery." *BRITISH DENTAL JOURNAL* 203: 389-393.

Proietti, M., et al. (2017). "Balancing thromboembolic and bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): A systematic review and meta-analysis on gender differences." *Pharmacological Research* 117: 274-282.

Quesada, C. J. G. and R. P. Giugliano (2014). "Selecting an oral anticoagulant for patients with nonvalvular atrial fibrillation." *J Thromb Thrombolysis*.

Racchah, B. H., et al. (2016). "Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure." *CHEST*.

Randall, C. (2007). "Surgical Management of the Primary Care Dental Patient on Antiplatelet Medication." North West Medicines Information Centre.

Randall, C. (2007). "Surgical Management of the Primary Care Dental Patient on Warfarin." North West Medicines Information Centre.

Rong, F., et al. (2015). "Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis." *Thromb Res* 135(6): 1117-1123.

Rosenfeld, R. M. and R. N. Shiffman (2009). "Clinical practice guideline development manual: a quality-driven approach for translating evidence into action." *Otolaryngol Head Neck Surg* 140(6 Suppl 1): S1-43.

Samuelson, B. T., et al. (2016). "Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systematic Review." CHEST.

Sardar, P., et al. (2015). "Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials." *Int J Cardiol* 179: 279-287.

Scaglione, F. (2013). "New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists." *Clin Pharmacokinet* 52: 69-82.

Schrör, K. (2016). "Why we should not skip aspirin in cardiovascular prevention." *Hämostaseologie*: 33-43.

Scott, A., et al. (2014). "The management of dental patients taking new generation oral anticoagulants." *Prim Dent J* 3(4): 54-58.

SDcep. (2015). "Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs."

36

Sharma, M., et al. (2016). "Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis." *Circulation* 132(3): 194–204.

Shi, Q., et al. (2017). "Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies." *Front Pharmacol* 8: 58.

Thibault, N., et al. (2016). "Idarucizumab for Reversing Dabigatran-Induced Anticoagulation: A Systematic Review." *Am J Ther* 25(3): e333-e338.

Touma, L., et al. (2015). "A meta-analysis of randomized controlled trials of the risk of bleeding with apixaban versus vitamin K antagonists." *Am J Cardiol* 115(4): 533-541.

van Ryn, J., et al. (2010). "Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity." *Thromb Haemost* 103(6): 1116-1127.

Violi, F., et al. (2016). "Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review." *Medicine (Baltimore)*.

Weltman, N. J., et al. (2015). "Management of Dental Extractions in Patients taking Warfarin as Anticoagulant Treatment: A Systematic Review." *J Can Dent Assoc*. 81.

Yang, S., et al. (2016). "Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis." *BMC Oral Health* 16(1): 81.

Apêndice I

Tabela 1-Artigos Incluídos.

Autor	Ano	Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparação	Outcomes	Agree/R obis
Albaladejo P., <i>et al.</i>	2017	G	Pacientes em regime com DOACs	Risco de hemorragia dos procedimentos	-	-	R
Bartlett M., <i>et al.</i>	2017	G	Pacientes com TEV	Monitorização de pacientes com TEV	-	-	R/RV
Bundhun P.K., <i>et al.</i>	2017	MA	Pacientes com FA não-valvular em regime com Dabigatran e Rivaroxaban	Qualquer desfecho hemorrágico, hemorragia IC e GI. AVC, ES, Ataque Isquémico Transitório, TEV, mortalidade.	Rivaroxaban vs. Dabigatran	A Terapia com Rivaroxaban não está associada a uma maior ocorrência de eventos hemorrágicos quando comparada com Terapia com Dabigatran (OR: 1,28; IC 95%: 0,95-1,72; $P = 0,11$). A ocorrência de hemorragia GI foi semelhante para os dois grupos de DOACs (OR: 0,98, IC 95%: 0,43-2,25; $P = 0,97$). A hemorragia IC é superior na Terapia com Rivaroxaban (OR: 2,18, IC95%: 0,51-9,25; $P = 0,29$), contudo o resultado não foi estatisticamente significativo. Para a ocorrência de AVC/ES/Ataque Isquémico Transitório/TEV os valores não foram estatisticamente significativos (OR: 0,81, IC 95%: 0,53-1,23; $P = 0,32$) e (OR: 2,06, 95% CI: 0,73-5,82; $P = 0,17$) respectivamente.	LOW
Clarkesmith D.E., <i>et al.</i>	2017	RS	Pacientes com FA em regime com VKAs	Intervenções educativas e comportamentais para TAC	Educação comportamental e monitorização individual vs. TAC convencional	A monitorização individual e educação mostrou-se incerta para a variável tempo na dose terapêutica (MD 6,31, 95% CI -5,63-18,25). Efeitos pequenos, mas positivos, da educação na melhoria de estados de ansiedade (MD -0,62, 95% CI -1,21-(-0,04)) e depressão (MD -0,74, 95% CI -1,34-(-0,14)).	LOW

Melkonian M., <i>et al.</i>	2017	MA	Pacientes idosos (≥65 anos) com FA	Risco de hemorragia em pacientes em regime com Antiplaquetários	Terapia Antiplaquetária vs. Terapia Anticoagulante	O risco de hemorragia <i>major</i> com aspirina ou clopidogrel foi igual ao da varfarina nos RCTs (RR 1,01, IC 95%: 0,69-1,48, evidência de qualidade moderada), menor que a varfarina em estudos <i>coorte</i> não randomizados (RR 0,87, IC 95%: 0,77-0,99, evidências de baixa qualidade) e sem diferenças quando todos os estudos foram combinados (RR 0,86, IC 95%: 0,73 - 1,01). Hemorragia de qualquer gravidade (RR 0,70, IC 95%: 0,57-0,86) e hemorragia IC (RR 0,46, IC95%: 0,30-0,73) foram menos frequentes nos antiagregantes plaquetários do que na varfarina. A mortalidade por todas as causas foi semelhante (RR 0,99). A análise de subgrupos sugeriu que a hemorragia <i>major</i> poderia ser maior com a varfarina do que com a aspirina em pacientes com mais de 80 anos de idade.	LOW
Ntaios G., <i>et al.</i>	2017	MA	Pacientes com FA	Eficácia e segurança de VKAs e DOACs	VKAs vs. DOACs	Todos os DOACs foram associados a uma grande redução da hemorragia IC (taxa de risco de apixaban [HR], 0,45; 95% IC, 0,31–0,63; dabigatran HR, 0,42; 95% IC, 0,37–0,49; rivaroxaban HR, 0,64; 95% CI, 0,47–0,86); taxas semelhantes de AVC isquêmico e AVC isquêmico ou embolia sistêmica. Apixaban e dabigatran com menor mortalidade (HR, 0,65; 95% IC, 0,56–0,75 e HR, 0,63; IC95%, 0,53–0,75, respectivamente); apixaban com menos hemorragia GI (HR, 0,63; 95% IC, 0,42–0,95) e hemorragia <i>major</i> (HR, 0,55; 95% IC, 0,48–0,63); dabigatran e rivaroxaban com mais hemorragia GI (HR, 1,20; 95% IC, 1,06–1,36 e HR, 1,24; 95% IC, 1,08–1,41, respectivamente); dabigatran e rivaroxaban com taxa semelhante de EM (HR, 0,96; 95% IC, 0,77–1,21 e FC, 1,02; 95% IC, 0,54–1,89, respectivamente).	LOW

Shi Q., <i>et al.</i>	2017	MA	Pacientes com indicação para cirurgia oral	Risco de hemorragia pós-operatória	Pacientes em Terapia Anticoagulante Oral vs. Pacientes em não Terapia Anticoagulante Oral (TAO)	Uma análise conjunta indicou que o risco de hemorragia pós-operatória em pacientes com TAO é maior do que o de pacientes não TAO (RR: 2,794, 95% CI: 1,722-4,532, $p=0,000$). Os RRs agrupados nos subgrupos de cirurgia de implante dentário e extração dentária foram 2,136 (95% CI: 0,825-5,531, $p=0,118$) e 2,003 (IC 95%: 0,987-4,063, $p=0,054$), respectivamente. Quanto aos diferentes anticoagulantes orais, o RR agrupado no subgrupo de novos anticoagulantes orais (DOACs) foi de 1,603 (95% CI: 0,430-5,980, $p=0,482$), enquanto o RR agrupado no subgrupo de VKAs foi 3,067 (95 % CI: 1,838-5,118, $p=0,000$).	LOW
Teodoro da Luz L., <i>et al.</i>	2017	MA	Pacientes em regime com DOACs, com risco de hemorragia ou com indicação para procedimento urgente	Reversão de hemorragia clínico, ensaios de coagulação e segurança.	Pacientes saudáveis vs. Pacientes em regime com DOACs	A reversão dos ensaios de coagulação em voluntários saudáveis foi frequentemente relatada, demonstrando que o PCC inverteu TP e o ETP substancialmente. Para TP, a diferença média agrupada foi de 1,68s (95% IC, 20,33 a 3,70s; $p<0,0$). Para ETP, a diferença média agrupada foi de 2,16 segundos (95% CI, 0,57 a 3,75s; $p<0,01$; I2 5 98%). Andexanet alfa e idarucizumab são ambos antídotos. Nenhuma preocupação de segurança importante foi identificada.	LOW
Ayoub K., <i>et al.</i>	2016	MA	Pacientes com FA em regime com varfarina	Mortalidade Acidentes cardiovasculares Hemorragia major após intervenção procedimento invasivo ou cirurgia eletiva	interrupção da varfarina e substituição por heparina Vs. paragem da medicação sem substituição por heparina	Sem diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos no que toca a mortalidade e acidentes cardiovasculares. no entanto, o grupo sem substituição por heparina apresentou significativamente menos hemorragias major.	LOW
Kirchhof P., <i>et al.</i>	2016	G	Pacientes com FA	Monitorização de pacientes com FA	-	-	RV
Macle L., <i>et al.</i>	2016	G	Pacientes com FA	Monitorização de pacientes com FA	-	-	RV/R

Muñoz-Corcuera M., <i>et al.</i>	2016	RS	Pacientes em regime com Dabigatran com indicação para cirurgia oral	Risco de hemorragia pré-operatório	Dabigatran vs. VKAs	O Dabigatran é uma alternativa viável à varfarina no tratamento profilático de AVC e ES em pacientes com FA. Portanto, devemos levar isso em conta ao realizar procedimentos cirúrgicos e periodontais para evitar o risco de hemorragia pós-operatória, bem como avaliar as possíveis interações medicamentosas. Preconiza-se a abordagem individual do pacientes, sendo importante a avaliação do risco de embolia e hemorragia pós-operatório e função renal do paciente. Todos os procedimentos devem ser tão minimamente invasivos quanto possível e sob medidas hemostáticas locais apropriadas.	LOW
Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme	2016	G	-	NOC para prescrição de fármacos nas instituições de cuidados dentários primários	-	-	RV
Violi F., <i>et al.</i>	2016	RS	Pacientes em regime com VKAs	Administração de Vitamina K e possíveis alterações nos valores de INR	-	Alguns estudos encontraram uma correlação negativa entre a ingestão de vitamina K e alterações no INR, enquanto outros sugeriram que uma quantidade mínima de vitamina K é necessária para manter uma anticoagulação adequada. Os efeitos sobre a coagulação podem ser detectados apenas para alta ingestão de vitamina (> 150 µg/dia). tromboembolismo venoso. A restrição da ingestão dietética de vitamina K não parece ser uma estratégia válida para melhorar a qualidade da anticoagulação com VKAs. Seria, talvez, mais relevante manter hábitos alimentares estáveis, evitando grandes mudanças na ingestão de vitamina K.	LOW
Yang S., <i>et al.</i>	2016	MA	Pacientes em regime de Terapia Anticoagulante com indicação para extração dentária	Extração dentária	Manter vs. Interromper Terapia	Não houve diferença significativa no risco de sangramento entre os pacientes que continuaram ou interromperam a terapia anticoagulante oral durante a extração dentária (HR, 1,31; 95% CI, 0,79, 2,14; $P > 0,05$). Também não houve diferença significativa no risco de hemorragia 1 dia (HR, 0,91; IC 95%, 0,35, 2,37; $P > 0,05$) e 7 dias (HR, 1,47; IC 95%, 0,83, 2,59; $P > 0,05$) após a extração dentária.	LOW

Barnes GD., <i>et al.</i>	2015	G	-	Recomendação de nomenclatura relativamente à nova geração de Anticoagulantes	-	-	RV
Caldeira D., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes com FA não-valvular	Tolerabilidade e Aceitabilidade dos DOACs	DOACs vs. VKAs	Os DOACs foram associados a uma redução de 4% no risco de SAEs (95% IC: 2-6). As taxas de interrupção relacionadas ao medicamento e ao paciente foram semelhantes entre os DOACs e os VKAs (RR 1,03 [0,88-1,21] e RR 0,99 [0,89-1,10], respetivamente).	LOW
Chai-Adisaksopha C., <i>et al.</i> (H)	2015	RS	Complicações hemorrágicas em pacientes em regime com Dabigatran	Terapia de substituição renal em pacientes com complicações hemorrágicas	Hemodiálise vs. Terapia de substituição renal vs. Hemodiálise e Terapia de substituição renal	A Terapia de substituição renal parece ser efetiva na redução da concentração plasmática de Dabigatran ($P=0,001$), associada à redução da duração e/ou severidade da hemorragia.	LOW
Chai-Adisaksopha C., <i>et al.</i> (M)	2015	MA	Pacientes com FA não-valvular ou TEV	Mortalidade	Varfarina vs. DOACs	A taxa de letalidade por hemorragia <i>major</i> foi de 7,57% (IC 95%, 6,53-8,68) em pacientes em regime com DOACs e 11,04% (IC 95%, 9,16-13,07) em pacientes que tomam varfarina. A taxa de hemorragia fatal em pacientes adultos em regime com DOACs foi de 0,16 por 100 pacientes-ano (IC 95%, 0,12-0,20). Quando comparados com a varfarina, os DOACs foram associados a reduções significativas na hemorragia fatal (RR, 0,53; IC 95%, 0,43-0,64), mortalidade cardiovascular (RR 0,88; IC 95% 0,82-0,94) e mortalidade por todas as causas (RR, 0,91; IC95%, 0,87-0,96).	LOW

Dahal K., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes com FA e Doença Crônica Renal (DCR)	Risco de AVC isquêmico, TE, hemorragia <i>major</i> e mortalidade	varfarina vs. não varfarina	Em pacientes com FA e DCR não terminal, a varfarina resultou em menor risco de AVC isquêmico/TE (HR, 0,70; IC 95%, 0,54-0,89; $p=0,004$) e mortalidade (HR, 0,65; 95% IC, 0,59-0,72; $p<0,001$), mas não teve efeito sobre a hemorragia <i>major</i> (HR, 1,15; IC 95%, 0,88-1,49; $p=0,31$). Em pacientes com FA e DCR terminal, a varfarina não teve efeito sobre os riscos de AVC (HR, 1,12; IC 95%, 0,69-1,82; $p=0,65$) e mortalidade (HR, 0,96; IC95%, 0,81-1,13; $p=,60$), mas aumentou o risco de hemorragia <i>major</i> (HR, 1,30; IC 95%, 1,08-1,56; $p=0,005$).	LOW
Dalal J., <i>et al.</i>	2015	G	Pacientes com FA	Prevenção de situações de AVC, sobretudo em pacientes em regime com DOACs	-	-	R
Ferreira J., <i>et al.</i>	2015	RS	Pacientes com FA não-valvular em regime com DOACs	Custo-efetividade dos DOACs na prevenção de AVC	-	O rácio custo-efetividade incremental por anos de vida ajustados para qualidade foram de 30 405 +/- 16 101€ para o Dabigatran 110mg, 17 566 +/- 16 902€ para o Dabigatran 150mg, 8 102 +/- 3 252 para o Dabigatran ajustado à idade, 11 897 +/- 3 341€ para o Apixaban e 17 960 +/- 12 005€ para o Rivaroxaban. Os DOACs revelaram-se custo-efetivos na prevenção do AVC na FA.	LOW
Heidbuchel H., <i>et al.</i>	2015	G	Pacientes com FA não-valvular	Uso de DOACs em pacientes com FA não-valvular	-	-	RV
Kämmerer P.W., <i>et al.</i>	2015	RS	Pacientes em regime com VKAs	Cirurgia Oral <i>minor</i> , avaliação dos parâmetros hemostáticos locais pós-operatórios, episódios hemorrágicos e ocorrência de FTE.	Manutenção da Terapia Anticoagulante (TAC) vs. Redução da dose de TAC vs. Alteração da TAC vs. Interrupção da TAC	Sem diferenças ES para episódios hemorrágicos em pacientes que mantiveram, reduziram, alteraram ou interromperam a TAC. Eventos hemorrágicos <i>minor</i> controlados com medidas locais. Os valores de INR dentro da faixa terapêutica (2-4) e a extensão do procedimento não tiveram influência nos episódios de hemorragia pós-operatórios.	LOW

Levy J.H., <i>et al.</i>	2015	G	Pacientes em regime com DOACs	Situações com indicação para uso de antídotos, para reversão da atividade anticoagulante dos DOACs	-	-	R
Moss J.D., <i>et al.</i>	2015	G	Pacientes com FA	Monitorização da anticoagulação em pacientes com FA	-	-	RV
Pathak R., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes com Insuficiência Renal (IR)	Risco de hemorragia <i>major</i>	Apixaban vs. placebo/sem tratamento/intervenções não farmacológicas/qualquer outro fármaco	Em 6 estudos envolvendo 40.145 pacientes, o risco de hemorragia com apixaban em pacientes com IR leve foi significativamente menor (HR: 0,80, IC 95% 0,66 a 0,96) em comparação com anticoagulantes convencionais. Em doentes com compromisso renal moderado a grave, o risco de hemorragia foi semelhante (HR: 1,01, IC 95% 0,49 a 2,10).	LOW
Raccach B.H., <i>et al.</i>	2015	RS	Pacientes com Insuficiência Renal (IR) em regime com DOACs	Risco de hemorragia <i>major</i> e AVC hemorrágico	DOACs vs. controle ativo de FA não-valvular ou TEV	Em comparação com os VKAs, os DOACs foram associados a uma diminuição significativa do risco de hemorragia <i>major</i> em pacientes com eCrCL 50-80 mL/min (HR 0,87; IC 95%: 0,81-0,93) e uma redução não significativa em pacientes com eCrCL <50 mL/min (HR 0,83; IC 95%: 0,68-1,02); heterogeneidade significativa. Comparações indiretas, indicaram que o apixaban estava associado a uma taxa menor de hemorragia <i>major</i> em comparação com outros DOACs em pacientes com eCrCL <50 mL/min. Os DOACs foram associados a uma diminuição significativa no risco de AVC hemorrágico em comparação com os VKAs em pacientes com eCrCL <50 mL/min e 50-80 mL/min.	LOW

Rong F., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes com FA	Segurança dos DOACs (risco de hemorragia <i>major</i> , IC, GI, <i>minor</i> e não clinicamente relevante.	DOACs vs. Varfarina	Independentemente da dose, os DOACs foram associados a um menor risco de hemorragia IC mas, devido a nenhuma associação significativa para hemorragia GI, o efeito global medido pela hemorragia <i>major</i> também foi insignificante (alta dose: RR = 0,86, 95% CI 0,73 a 1,01; baixa dose: RR = 0,63, IC 95% 0,38 a 1,04). No entanto, o resultado combinado dos regimes de alta e baixa doses mostrou que os DOACs estavam associados a menor risco de eventos hemorrágicos <i>major</i> (RR = 0,77, IC 95% 0,63 a 0,95).	LOW
Sardar P., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes em regime com DOACs	Risco de hemorragia <i>major</i>	DOACs vs. VKAs	A análise agrupada de todos os DOACs para todas as indicações não demonstrou diferença significativa entre os DOACs e os comparadores quanto ao risco de hemorragia <i>major</i> (OR: 0,93, IC 95% :0,79-1,09). A análise agrupada também mostrou que os DOACs causaram significativamente menos hemorragias graves em comparação com os VKAs (0,77, 0,64-0,91). A análise para DOACs individuais mostrou que o risco de hemorragia <i>major</i> não foi diferente com rivaroxaban, apixaban ou dabigatran comparado a comparadores farmacologicamente ativos ou VKAs. Para o tratamento de TEV ou EP, os DOACs foram associados com significativamente menos hemorragia (0,63, 0,44-0,90). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre DOACs e comparadores no tratamento da FA e para o tratamento prolongado de TEV.	LOW

Sharma P., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes idosos (≥ 75 anos) em regime com DOACs	Avaliar eficácia dos DOACs em pacientes com FA ou TEV. Para FA avaliou-se ocorrência de AVC e ES. Para TEV avaliou-se TEV recorrente. Para ambos a medida principal foi a hemorragia <i>major</i> , seguida de hemorragia GI, IC, clinicamente relevante e potencialmente fatal.	Varfarina vs. DOACs	A eficácia na monitorização de FTE em pacientes em regime com DOACs foi semelhante ou superior à varfarina em pacientes idosos. Um risco não significativamente maior de hemorragia <i>major</i> foi observado com 150 mg de dabigatran (OD:1,18; 95% IC: 0,97-1,44). Risco de hemorragia GI significativamente maior com dabigatran 150 mg (OD: 1.78, 1.35-2.35) e 110 mg (OD: 1.40, 1.04-1.90) e menor risco de hemorragia IC para dabigatran 150 mg (OD: 0.43, 0.26-0.72) e 110 mg (OD: 0.36, 0.22-0.61). Risco de hemorragia significativamente menor para o Apixaban (OD: 0,63, 0,51-0,77), Edoxaban 60 mg (OD: 0,81, 0,67-0,98) e 30 mg (OD: 0,46, 0,38-0,57), enquanto que o Rivaroxaban mostrou riscos semelhantes.	LOW
Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme	2015	G	Pacientes em regime com Antiplaquetários ou Anticoagulantes	Monitorização de pacientes com indicação para procedimentos dentários invasivos, dado o potencial risco de hemorragia	-	-	RV
Skaistis J., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes em regime com DOACs ou VKAs	Probabilidade relativa de hemorragia fatal, após evento hemorrágico crasso subsequente à toma de DOACs ou VKAs	DOACs vs. VKAs	O odds ratio resumido para as probabilidades condicionais de hemorragia fatal, subsequente a hemorragia crassa, foi de 0,65 [0,52, 0,81] favorecendo os DOACs ($p = 0,0001$). Para qualquer local de hemorragia, não houve evidência de diferença significativa nos desfechos fatais associados ao uso de DOACs vs. VKAs.	LOW

Touma L., <i>et al.</i>	2015	MA	Pacientes em regime com Apixaban ou VKAs com FA, Cirurgia de Substituição Total do Joelho e TEV	Risco de Hemorragia e Mortalidade	Apixaban vs. VKAs	O Apixaban está associado a riscos reduzidos de qualquer tipo de hemorragia (RR: 0,73; 95% IC: 0,59 a 0,90) e hemorragia <i>major</i> não significativa ou clinicamente relevante (RR: 0,60; 95% IC: 0,40 a 0,88). Também foi associado a um menor risco de hemorragia IC intracraniana (RR: 0,42, 95% IC: 0,31 a 0,58). Além disso, foi associado à redução da mortalidade por todas as causas (RR: 0,89, 95% IC: 0,81 a 0,99), embora esse resultado tenha sido impulsionado pelos resultados do ensaio ARISTOTLE. O Apixaban está associado a um menor risco de hemorragia do que os VKAs, fornecendo alguma garantia quanto à sua segurança.	LOW
Weltman N.J., <i>et al.</i>	2015	RS	Pacientes em regime com varfarina com indicação para extração dentária	Eficácia de medidas hemostáticas na prevenção da hemorragia pós-operatória	Manter vs. Interromper Terapia com varfarina	Os agentes hemostáticos orais ou locais foram comparados em 4 estudos em que os pacientes mantiveram a terapia com varfarina antes e após o procedimento; em 3 estudos, não houve diferenças entre os agentes na prevenção de hemorragia pós-operatório e, em 1, a cola de Histoacryl foi superior a uma esponja de gelatina. Dois estudos compararam a continuação da varfarina com a descontinuação temporária e descobriram que a continuação não aumentou o risco de hemorragia em pacientes que tinham um INR dentro da faixa terapêutica.	LOW
Fu W., <i>et al.</i>	2014	MA	Pacientes em regime com DOACs	Taxa de AVC ou ES e Taxa de Eventos hemorrágicos	DOACs vs. Varfarina	Todos os DOACs, exceto doses baixas de edoxaban, mostraram eficácias não inferiores à varfarina na prevenção de AVC. No campo de eventos hemorrágicos, o apixaban foi mais seguro do que o edoxaban 60 mg em quaisquer eventos, e teve menos eventos hemorrágicos <i>major</i> em comparação com o dabigatran 150 mg e o rivaroxaban.	LOW
McCormick N.J., <i>et al.</i>	2014	G	Pacientes em regime anti-trombótico	Monitorização da hemorragia pós-operatória subsequente a extrações dentárias	-	-	R

NICE	2014	G	Prasugrel	Indicações do Prasugrel no Tratamento/Prevenção de Síndromes Coronárias Agudas	-	-	R
NICE	2014	G	Pacientes com FA	Monitorização da FA	-	-	RV
Nielsen P.B., <i>et al.</i>	2014	RS	Pacientes com FA e diferentes graus de insuficiência renal	Efeito da varfarina vs. DOACs na ocorrência de eventos trombóticos ou hemorrágicos	Varfarina vs. DOACs	DOACs apresentam eficácia e segurança similares à varfarina para diferentes níveis de insuficiência renal. Comparações indiretas sugerem maior perfil de segurança com Apixaban e Edoxaban em pacientes com insuficiência renal moderada.	LOW
Scott A., <i>et al.</i>	2014	G	Pacientes em regime com DOACs	Monitorização de pacientes com indicação para cirurgia oral	-	-	R
Armstrong M., <i>et al.</i>	2013	G	Pacientes com Doença cerebrovascular isquêmica	Monitorização peri-operatória da medicação antitrombótica aquando procedimentos dentários	-	-	RV
Baglin T., <i>et al.</i>	2012	G	Pacientes em regime com Rivaroxaban e Dabigatran	Efeito da avaliação rotineira da coagulação e intensidade do anticoagulante	-	-	R
Douketis J.D., <i>et al.</i>	2012	G	Pacientes em Terapia Antitrombótica, com Antiplaquetários ou Anticoagulantes	Monitorização de pacientes com indicação para cirurgia/procedimento eletivo	-	-	RV

NICE	2011	G	Ticagrelor	Indicações do Ticagrelor no Tratamento/Prevenção de Síndromes Coronárias Agudas	-	-	R/RV
Nematullah A., <i>et al</i>	2009	RS	Pacientes em regime com Varfarina	Procedimentos dentários cirúrgicos	Manutenção da Terapia com Varfarina vs. Interrupção	Comparativamente à interrupção da terapia com varfarina (parcial ou completa), a sua manutenção com a dose habitual não foi associada a um risco aumentado de hemorragia clinicamente significativa (RR, 0,71; 95% IC: 0,39–1,28, $p=0,65$) ou a um risco aumentado de hemorragia <i>minor</i> (RR, 1,19; 95% IC: 0,90–1,58; $p=0,22$).	LOW
Randall C.	2009	G	Pacientes em regime com Varfarina	Monitorização de pacientes com indicação para cirurgia oral	-	-	RV/R
Aframian D.J., <i>et al.</i>	2007	RS	Pacientes em regime com Varfarina	Monitorização de pacientes com indicação para procedimentos dentários invasivos	-	-	RV
Perry D.J., <i>et al.</i>	2007	G	Pacientes em regime com Varfarina	Monitorização de pacientes com indicação para cirurgia oral	-	-	RV
Randall C.	2006	G	Pacientes em regime com Antiplaquetários	Monitorização de pacientes com indicação para cirurgia oral	-	-	R
Lockhart P.B., <i>et al.</i> (1)	2003	G	Pacientes com coagulopatia adquirida (Doenças Sistémicas)	Monitorização destes pacientes aquando procedimentos dentários	-	-	R

Lockhart P.B., <i>et al.</i>	2003	G	Pacientes com coagulopatia adquirida (Fármacos)	Monitorização destes pacientes aquando procedimentos dentários	-	-	R
---------------------------------	------	---	--	--	---	---	---

Tabela 2-Artigos Excluídos.

Autor	Ano	Critério de Exclusão	Autor	Ano	Critério de Exclusão
Bai Y., <i>et al.</i>	2017	C	Devabhakthuni S., <i>et al.</i>	2016	D
Barón-Esquivias G., <i>et al.</i>	2017	A	Duffett L.	2016	A
Dubois V., <i>et al.</i>	2017	A	Gurbel P.A., <i>et al.</i>	2016	A
Eikelboom J.W., <i>et al.</i>	2017	D	Halaszynski T.M., <i>et al.</i>	2016	A
Hellenbart E.L., <i>et al.</i>	2017	A	Heneghan C.J., <i>et al.</i>	2016	C
Lusk K.A., <i>et al.</i>	2017	A	Johnston S.	2016	A
Milling T.J., <i>et al.</i>	2017	A	Kubitza D., <i>et al.</i>	2016	A
Nathwani S., <i>et al.</i>	2017	A	Li G., <i>et al.</i>	2016	C
Peters J., <i>et al.</i>	2017	C	Lockhart P.B.	2016	A
Proietti M., <i>et al.</i>	2017	D	Macle L., <i>et al.</i>	2016	A
Raschi E., <i>et al.</i>	2017	A	Martin K., <i>et al.</i>	2016	A
Regan D.W., <i>et al.</i>	2017	D	Nathwani S., <i>et al.</i>	2016	A
Reuter N.G., <i>et al.</i>	2017	F	Onundarson P.T., <i>et al.</i>	2016	D
Samuelson B.T., <i>et al.</i>	2017	D	Queiroz S.I., <i>et al.</i>	2016	A
Abed H.S., <i>et al.</i>	2016	A	Raschi E., <i>et al.</i>	2016	A
Aggarwai S., <i>et al.</i>	2016	A e C	Raschi E., <i>et al.</i>	2016	A
Ahmed Z., <i>et al.</i>	2016	A	Romanelli R.J., <i>et al.</i>	2016	C

American Academy of Pediatric Dentistry	2016	C	Saposnik G., <i>et al.</i>	2016	A
Bernardi E., <i>et al.</i>	2016	A	Schrör K.	2016	A
Dalal J., <i>et al.</i>	2016	A	Thibault N., <i>et al.</i>	2016	D
Darwiche W., <i>et al.</i>	2016	D	Verdecchia P., <i>et al.</i>	2016	A
Dentali F., <i>et al.</i>	2016	C	Yogarathnam D., <i>et al.</i>	2016	A
Agnelli G., <i>et al.</i>	2015	C	Scharf R.E.	2015	A
American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management	2015	C	Sholzberg M., <i>et al.</i>	2015	A
André C.	2015	A	Scott K.A., <i>et al.</i>	2015	A
Antoniou S.	2015	A	Capodanno D., <i>et al.</i>	2013	A
Baumann S., <i>et al.</i>	2015	A	Scaglione F.	2013	A
Bentz B.A., <i>et al.</i>	2015	A	Favaloro E.J., <i>et al.</i>	2012	A
Beyer-Westendorf J., <i>et al.</i>	2015	C	Firriolo F.J., <i>et al.</i>	2012	A
Bosch J., <i>et al.</i>	2015	A	Granger C.B., <i>et al.</i>	2011	A
Cohen A.T., <i>et al.</i>	2015	D	Patel M.R., <i>et al.</i>	2011	A
Cuker A., <i>et al.</i>	2015	D	Clarkson J.E., <i>et al.</i>	2010	C
Di Biase L., <i>et al.</i>	2015	A	van Ryn, J., <i>et al.</i>	2010	A
Dong Y., <i>et al.</i>	2015	A	Connolly S.J., <i>et al.</i>	2009	A
Greinacher C.B., <i>et al.</i>	2015	A	Hawkins D.	2004	A

Gonzalez Quesada C.J., <i>et al.</i>	2015	A			
Haas T., <i>et al.</i>	2015	C			
Imberti D., <i>et al.</i>	2015	A			
Isola G., <i>et al.</i>	2015	A			
Jennings I., <i>et al.</i>	2015	C			
Lekura J.	2015	A			
Lemesle G., <i>et al.</i>	2015	C			
Marcy T.R., <i>et al.</i>	2015	A			
Metzger A., <i>et al.</i>	2015	A			
Minor C., <i>et al.</i>	2015	A			

Tabela 3-Resultados do Robis pelos dois revisores.

Autor_Ano	Observadores	Fase 1	Fase 2																				Fase 3				Risco de Viéses			
			Domínio 1					Domínio 2					Domínio 3					Domínio 4					Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	A	B	C	TOTAL
			1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5								
Bundhun_2017	1	Y	Y	Y	Y	PN	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Eikelboom_2017	1	Y	PY	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Y	Y	N	N	Y	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	HIGH	NI	NI	Y	UNCLEAR
	2	Y	PY	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Y	Y	N	N	Y	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	HIGH	NI	NI	Y	UNCLEAR
Clarkesmith_2017	1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Melkonian_2017	1	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	PY	Y	LOW	
	2	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	PY	Y	LOW	
Ntaios_2017	1	Y	Y	N	N	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	N	N	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Proietti_2017	1	Y	Y	Y	Y	Y	N	PN	Y	PY	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	PY	LOW	HIGH	LOW	LOW	Y	PN	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	N	PN	Y	PY	N	N	Y	Y	PN	PN	PN	Y	Y	Y	N	PY	LOW	HIGH	HIGH	LOW	Y	PN	Y	HIGH
Regan_2017	1	Y	Y	PY	Y	Y	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	PY	N	N	Y	HIGH	HIGH	LOW	HIGH	N	PY	Y	HIGH
	2	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	PY	N	N	Y	HIGH	HIGH	LOW	HIGH	N	PY	Y	HIGH
Shi_2017	1	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Teodoro_da_Luz_2017	1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW
	2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW
Ayoub_2016	1	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	PY	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Yang_2016	1	Y	Y	Y	Y	Y	N	PY	N	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	N	PY	N	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Violi_2016	1	Y	Y	Y	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Thibault_2016	1	Y	N	N	Y	PN	PN	Y	Y	Y	N	NI	N	Y	N	N	Y	Y	Y	N	N	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH	
	2	Y	N	N	Y	PN	N	Y	Y	Y	N	NI	N	Y	N	N	Y	Y	Y	N	N	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH	
Samuelson_2016	1	Y	NI	Y	Y	Y	PN	N	N	Y	N	NI	PY	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH	
	2	Y	NI	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	NI	PY	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH	
Omunderson_2016	1	Y	Y	Y	Y	NI	NI	N	Y	NI	NI	N	PN	Y	N	N	Y	Y	Y	N	Y	LOW	HIGH	HIGH	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	NI	NI	N	Y	NI	NI	N	PN	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	UNCLEAR	UNCLEAR	HIGH	LOW	NI	Y	Y	UNCLEAR	
Muniz-Corcueru_2016	1	Y	Y	PN	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	N	Y	HIGH	HIGH	LOW	HIGH	PY	PY	Y	LOW	
	2	Y	Y	PN	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	HIGH	PY	PY	Y	LOW	
Darwiche_2016	1	Y	Y	Y	Y	Y	PY	N	N	NI	PY	PY	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	HIGH	LOW	N	Y	Y	HIGH	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	PY	N	N	NI	PY	PY	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	HIGH	LOW	N	Y	Y	HIGH	
Skaistis_2015	1	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	NI	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Touma_2015	1	Y	Y	Y	Y	Y	PN	Y	Y	Y	PN	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	HIGH	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	PN	Y	Y	Y	PN	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	LOW	HIGH	HIGH	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Weltman_2015	1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	LOW	HIGH	LOW	HIGH	PY	Y	Y	LOW
	2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	LOW	LOW	LOW	HIGH	PY	Y	Y	LOW
Cohen_2015	1	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	NI	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	N	HIGH
	2	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	NI	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	N	HIGH
Cuker_2015	1	Y	Y	Y	Y	Y	PN	N	Y	Y	PN	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH
	2	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	HIGH	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH
Dahal_2015	1	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Caldeira_2015	1	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Adisakshopa_2015_M	1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Adisakshopa_2015_H	1	Y	Y	Y	Y	Y	PY	PN	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	LOW	HIGH	HIGH	HIGH	Y	Y	Y	LOW
	2	Y	Y	Y	Y	Y	PY	PN	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	LOW	HIGH	HIGH	HIGH	Y	Y	Y	LOW
Devabhaktuni_2015	1	Y	Y	PY	Y	PN	PY	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	N	Y	N	N	N	LOW	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH
	2	Y	Y	PY	Y	PN	PY	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	N	LOW	HIGH	HIGH	HIGH	N	Y	Y	HIGH
Ferreira_2015	1	Y	NI	Y	Y	NI	NI	N	Y	Y	NI	PN	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
	2	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	Y	Y	NI	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH	HIGH	LOW	LOW	Y	Y	Y	LOW	
Pathak_2015	1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW	LOW	LOW	LOW					

Tabela 4-Resultados do Agree II pelos dois revisores.

Autor_Ano	Observadores	Domínio 1			Domínio 2			Domínio 3							Domínio 4			Domínio 5				Domínio 6		Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Score 5	Score 6	TOTAL	AVALIAÇÃO GLOBAL (0,511-NR,5,12,10,22-R;210,23-RV)		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22									23	
Peters_2017	1	4	4	4	2	3	4	1	1	1	1	4	4	1	3	4	4	4	1	4	4	1	1	1	12	9	16	12	10	2	10,1667	R	
	2	4	2	4	3	1	3	1	1	1	1	3	1	1	1	4	3	4	1	4	4	1	2	1	10	7	10	11	10	3	8,5	R	
Kirchhof_2016	1	4	4	4	4	4	4	1	1	4	1	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	1	4	4	12	12	20	12	13	8	12,8333	RV	
	2	4	4	4	4	4	4	1	1	4	1	4	1	4	1	4	4	4	4	4	4	1	4	4	12	12	17	12	13	8	12,3333	RV	
Macle_2016	1	4	4	4	4	1	4	1	1	4	1	4	1	1	4	4	4	4	4	4	4	1	2	2	12	9	17	12	13	4	11,1667	RV	
	2	4	4	4	3	1	4	1	1	1	1	4	1	1	1	4	4	4	4	4	4	1	2	1	12	8	11	12	13	3	9,83333	R	
Bartlett_2016	1	4	4	4	1	1	4	4	2	3	1	4	1	1	1	3	3	1	2	3	3	1	2	2	12	6	17	7	9	4	9,16667	R	
	2	4	4	4	1	1	4	4	3	4	3	4	1	1	1	4	4	1	3	4	4	1	3	1	12	6	21	9	12	4	10,6667	RV	
Albaladejo_2016	1	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4	4	4	2	4	4	4	4	2	2	9	3	14	10	16	4	9,33333	R	
	2	4	1	4	2	1	2	1	1	1	1	4	1	1	1	4	4	4	4	4	4	1	3	1	9	5	11	12	13	4	9	R	
Scottish_2015	1	4	4	2	4	1	4	3	2	2	2	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	10	9	22	12	16	8	12,8333	RV	
	2	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	1	3	4	4	4	4	4	3	3	1	4	4	12	9	28	12	11	8	13,3333	RV	
Levy_2015	1	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2	1	3	3	1	3	4	4	1	4	4	9	3	11	7	12	8	8,33333	R	
	2	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	4	1	1	1	4	3	1	3	4	4	1	3	4	10	4	11	8	12	7	8,66667	R	
Dalal_2015	1	4	4	1	1	1	1	4	1	1	1	4	1	1	1	4	4	4	4	3	3	1	1	1	9	3	14	12	11	2	8,5	R	
	2	3	4	1	4	1	1	4	1	3	1	4	1	1	1	4	4	3	4	4	3	1	2	4	8	6	16	11	12	6	9,83333	R	
Scottish_2011	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	3	3	1	4	4	12	12	29	12	11	8	14	RV	
	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	3	4	1	4	4	12	12	29	12	12	8	14,1667	RV	
Moss_2015	1	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	4	4	12	11	32	12	13	8	14,6667	RV	
	2	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	3	3	12	11	32	12	13	6	14,3333	RV	
Heidbuchel_2015	1	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	4	1	4	1	4	4	4	4	1	4	1	4	4	12	6	14	12	10	8	10,3333	RV	
	2	4	4	4	4	1	4	1	1	1	1	4	4	1	4	4	4	4	4	1	4	1	2	4	12	9	17	12	10	6	11	RV	
Barnes_2015	1	4	4	1	4	4	1	4	4	4	4	4	4	3	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	9	9	28	12	16	8	13,6667	RV	
	2	4	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	4	4	3	3	4	4	4	1	3	4	12	12	11	10	13	7	10,8333	RV	
Scott_2014	1	4	4	4	2	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	4	4	2	4	4	4	1	1	1	12	4	10	10	13	2	8,5	R	
	2	4	4	4	4	1	2	1	1	1	1	3	1	1	1	4	3	2	4	3	4	1	1	1	12	7	10	9	12	2	8,66667	R	
NICE_2014	1	4	4	4	4	4	4	4	2	4	1	3	1	3	4	3	3	1	3	3	3	2	1	1	12	12	22	7	11	2	11	RV	
	2	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	4	3	1	2	4	4	3	3	4	3	2	1	1	12	12	23	10	12	2	11,8333	RV	
National Institute for Health and Care Excellence_2014	1	2	2	2	4	3	1	1	1	1	1	3	4	4	4	3	2	2	3	3	3	4	2	2	6	8	19	7	13	4	9,5	R	
McCormick_2014	2	2	4	3	4	1	2	1	1	1	1	2	2	1	3	4	3	3	3	3	3	4	1	1	3	9	7	15	9	11	4	9,16667	R
	1	4	2	3	2	2	4	1	1	1	1	3	1	1	1	2	3	1	2	3	2	1	1	1	9	8	10	6	8	2	7,16667	R	
McCormick_2014	2	4	2	3	2	2	4	1	1	1	1	3	1	1	1	2	3	1	2	3	2	1	1	1	9	8	10	6	8	2	7,16667	R	
Armstrong_2013	1	4	4	4	2	1	4	4	4	4	2	4	4	1	1	4	4	1	2	2	3	1	4	4	12	7	24	9	8	8	11,3333	RV	
	2	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	1	1	1	4	4	4	4	4	4	1	4	4	12	9	23	12	13	8	12,8333	RV	
Baglin_2012	1	1	1	1	2	1	4	1	1	1	1	4	1	1	1	4	2	2	4	3	3	1	1	1	3	7	11	8	11	2	7	R	
	2	3	1	4	3	1	3	1	1	1	1	3	1	1	1	4	4	3	4	3	4	1	1	1	8	7	10	11	12	2	8,33333	R	
Douketis_2012	1	4	4	4	3	1	1	4	4	4	4	4	1	3	3	4	4	4	3	3	3	1	4	4	12	5	27	12	10	8	12,3333	RV	
	2	4	2	4	4	1	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1	4	10	9	29	12	13	5	13	RV	
NICE_2011	1	2	4	2	4	1	1	3	1	1	1	1	4	4	4	2	4	1	3	3	3	4	1	1	8	6	19	7	13	2	9,16667	R	
	2	4	4	4	4	1	4	4	3	3	4	4	1	2	4	4	3	4	4	3	3	1	1	4	12	9	25	11	11	5	12,1667	RV	
Aframian_2009	1	4	4	4	2	1	2	4	4	4	3	3	4	4	1	4	4	4	2	2	3	1	3	1	12	5	27	12	8	4	11,3333	RV	
	2	4	4	3	3	1	1	4	3	4	3	2	4	3	1	4	3	4	2	1	2	1	4	4	11	5	24	11	6	6	10,5	RV	
Perry_2007	1	4	4	4	3	2	4	4	1	4	1	3	1	4	4	4	4	3	1	1	3	1	1	1	12	9	22	11	6	2	10,3333	RV	
	2	4	1	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	4	1	2	2	9	9	32	11	9	4	12,3333	RV	
Lockhart_Parte_1_2003	1	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	4	2	3	3	3	1	1	1	12	3	10	9	10	2	7,66667	R	
	2	4	4	4	4	4	4	1	1	2	1	4	1	1	3	3	3	1	4	4	4	1	1	1	12	12	14	7	13	2	10	R	
Lockhart_Parte_2_2003	1	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	4	3	2	3	3	3	1	1	1	12	3	10	9	10	2	7,66667	R	
	2	4	4	3	4	1	3	1	1	1	1	4	1	1	4	3	4	4	3	4	3	1	1	1	11	8	14	11	11				

Figura 1-Análise de concordância inter-operador (valor k , SPSS) - Robis

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Carlota_M * Beatriz_F	39	100,0%	0	0,0%	39	100,0%

Carlota_M * Beatriz_F Crosstabulation					
Count		Beatriz_F			Total
		HIGH	LOW	UNCLEAR	
Carlota_M	HIGH	8	0	0	8
	LOW	2	27	1	30
	UNCLEAR	0	0	1	1
Total		10	27	2	39

Symmetric Measures					
		Value	Asymptotic Standard Error a	Approximate T ^b	Approximate Significance
Measure of Agreement	Kappa	,814	,101	5,883	,000
N of Valid Cases		39			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Figura 2-Análise de concordância inter-operador (valor k , SPSS) - Agree II

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Carlota_M * Beatriz_F	26	66,7%	13	33,3%	39	100,0%

Carlota_M * Beatriz_F Crosstabulation				
Count		Beatriz_F		Total
		RV	R	
Carlota_M	RV	11	3	14
	R	2	10	12
Total		13	13	26

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standard Error a	Approximate T ^b	Approximate Significance
Measure of Agreement	Kappa	,615	,154	3,147	,002
N of Valid Cases		26			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Figura 3-Níveis de Evidência (SUNY Downstate Medical Center, Medical Research Library at Brooklyn).



Apêndice II

Apêndice III

Apêndice IV

